

Tổng các tạp chất: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), tính tỷ số (R_3) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, tính tỷ số giữa tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính và pic tương ứng với chất chuẩn nội, với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn R_3 (1,0 %). Bỏ qua tất cả các tỷ số có giá trị nhỏ hơn 0,01 lần R_3 (0,01 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-carboxamid.

Tạp chất B: (2*RS*)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid.

Tạp chất C: 1-(2,6-dimethylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-2*H*-azepin-2-on.

Tạp chất D: (2*RS*)-2,6-dicloro-*N*-(2,6-dimethylphenyl)hexanamid.

Tạp chất E: 6-(butylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)hexanamid.

Tạp chất F: 2,6-dimethylanilin.

2,6-Dimethylanilin

Không được quá 0,01 %.

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 1 ml *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd* 1,0 % trong *methanol* vừa mới pha và 2 ml *acid acetic băng* (TT) vào 2 ml dung dịch thu được ở trên và để yên trong 10 min. Nếu dung dịch có màu vàng thì không được đậm màu hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện như dung dịch mẫu thử, dùng 2 ml dung dịch 2,6-dimethylanilin 0,0005 % trong *methanol* thay cho dung dịch chế phẩm.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2.

Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb, được chuẩn bị bằng cách pha loãng *dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb* (TT) với hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85), để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 4,5 % đến 6,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 20 ml *nước* và 25 ml *ethanol* 96 % (TT). Thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 M (CD). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N trong *ethanol* (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch chuẩn độ* thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N trong *ethanol* (CD) tương đương với 32,49 mg $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc gây tê tại chỗ.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

CAFEIN

Caffeinum



$C_8H_{10}N_4O_2$

P.t.l: 194,2

Cafein là 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_8H_{10}N_4O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, mịn, hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Dễ thăng hoa. Hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi. Khó tan trong *ethanol* 96 %, tan trong các dung dịch đậm đặc của benzoat hay salicylat kiềm.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, F.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cafein chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 234 °C đến 239 °C (Phụ lục 6.7).

C. Cho 0,05 ml *dung dịch iod - iodid* (TT) vào 2 ml dung dịch bão hòa chế phẩm. Dung dịch vẫn trong. Thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng* (TT). Có tủa nâu xuất hiện, tủa này tan khi trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT).

D. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm bằng 0,25 ml hỗn hợp của 0,5 ml *acetylaceton* (TT) và 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) trong một ống thủy tinh có nút mài. Đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 0,5 ml *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd* (TT₂). Tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 10 ml *nước*, màu xanh lam đậm xuất hiện.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

F. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan bằng cách đun nóng 0,5 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyl (TT) được chuẩn bị từ nước cất, để nguội và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Thêm 0,05 ml dung dịch xanh bromothymol (TT₁) vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch có màu xanh lục hay vàng. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) cần dùng để màu của dung dịch chuyển thành xanh lam không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch đệm pH 4,5 (20 : 25 : 955).

Dung dịch đệm pH 4,5: Dung dịch natri acetat 0,082 % (TT) được điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm vào pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg cafein chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, C, D và F) vào pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của cafein.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cafein 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 các tạp chất A, C, D và F.

Thời gian lưu của cafein khoảng 8 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất C với pic của tạp chất D ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất F với pic của tạp chất A ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

Các tạp chất chưa xác định: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 1,3-Dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (theophyllin).

Tạp chất B: N-(6-Amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)formamid.

Tạp chất C: 1,3,9-Trimethyl-3,9-dihydro-1H-purin-2,6-dion (isocafein).

Tạp chất D: 3,7-Dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (theobromin).

Tạp chất E: N,1-Dimethyl-4-(methylamino)-1H-imidazol-5-carboxamid (cafeidin).

Tạp chất F: 1,7-Dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion.

Sulfat

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 15 ml dung dịch S tiến hành thử. Dùng hỗn hợp của 7,5 ml dung dịch sulfat mẫu 10 phần triệu SO₄ (TT) và 7,5 ml nước cất để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 1 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 170 mg chế phẩm trong 5 ml acetic khan (TT) bằng cách đun nóng. Để nguội, thêm 10 ml anhydrid acetic (TT) và 20 ml toluen (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 19,42 mg C₈H₁₀N₄O₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Kích thích thần kinh trung ương, lợi tiểu.

Chế phẩm

Viên nén kết hợp aspirin, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CAFEIN VÀ NATRI BENZOAT***Injectio Coffeini et Natrii benzoas***

Là dung dịch vô khuẩn có chứa cafein và natri benzoat trong nước để pha thuốc tiêm.

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

Hàm lượng cafein, $C_8H_{10}N_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng natri benzoat, $C_7H_5NaO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm được trong phần định lượng phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của cafein chuẩn đối chiếu.

B. Dùng một dây bạch kim hay đưa thủy tinh nhúng vào dung dịch chế phẩm, đưa vào ngọn lửa không màu, ngọn lửa sẽ nhuộm thành màu vàng.

C. Lấy 0,5 ml dung dịch chế phẩm, thêm vài giọt dung dịch *sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, sẽ xuất hiện tủa màu hồng.

D. Lấy 5 ml dung dịch chế phẩm, thêm 0,3 ml *acid hydrocloric (TT)*, sẽ xuất hiện tủa trắng.

pH

Từ 6,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không quá 0,7 EU/mg, tính theo tổng số mg cafein và natri benzoat ghi trên nhãn (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Cafein: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 0,21 g cafein vào một bình gạn nhỏ, thêm 5 ml nước, 1 giọt dung dịch *phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị và nhỏ từng giọt dung dịch *natri hydroxyd 0,1 N (TT)* tới màu hồng bền vững. Chiết hỗn hợp bằng *cloroform (TT)* ít nhất 3 lần, mỗi lần 20 ml, lọc mỗi dịch chiết *cloroform* qua phễu lọc đã thấm ướt trước bằng *cloroform (TT)*, cho vào một chén đã cân bị (giữ lại lớp nước để định lượng natri benzoat). Rửa bình gạn, phễu lọc trên với 10 ml *cloroform (TT)* nóng, tập trung vào chén rồi làm bay hơi *cloroform* trên cách thủy. Thêm 2 ml *ethanol (TT)* vào chén trước khi *cloroform* bay hơi hết. Tiếp tục làm bay hết dung môi, sấy cân $C_8H_{10}N_4O_2$ ở 80 °C trong 4 h, để nguội và cân.

Natri benzoat: Cho 75 ml *ether (TT)* và 5 giọt dung dịch *methyl da cam (TT)* làm chỉ thị vào lớp nước thu được ở phần định lượng cafein, chuẩn độ bằng dung dịch *acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*, vừa nhỏ vừa lắc mạnh đến khi xuất hiện màu hồng bền vững trong lớp nước.

1 ml dung dịch *acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 14,41 mg $C_7H_5NaO_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng trực tiếp.

Loại thuốc

Kích thích thần kinh trung ương, lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng

250 mg cafein và 350 mg natri benzoat trong 1 ml chế phẩm.

CALCI CARBONAT***Calcii carbonas***

$CaCO_3$

P.t.l: 100,1

Calci carbonat phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % $CaCO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước.

Định tính

A. Chế phẩm phải cho phản ứng của carbonat (Phụ lục 8.1)

B. *Dung dịch S:* Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 80 ml *acid acetic loãng (TT)*. Sau khi sủi hết bọt, đun sôi dung dịch trong 2 min. Để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *acid acetic loãng (TT)*, lọc qua phễu thủy tinh xốp, dịch lọc là dung dịch S.

0,2 ml dung dịch S phải cho phản ứng của calci (Phụ lục 8.1).

Cần trên phễu để làm thử nghiệm “Chất không tan trong acid acetic”.

Chất không tan trong acid acetic

Không được quá 0,2 %.

Rửa cần trên phễu thu được khi chuẩn bị dung dịch S 4 lần, mỗi lần với 5 ml nước nóng và sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C trong 1 h, khối lượng cần còn lại không được lớn hơn 10 mg.

Clorid

Không được quá 0,033 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 1,2 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước cất và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu. (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 5,0 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp A.

Bari

Thêm 10 ml dung dịch *calci sulfat (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Sau ít nhất 15 min dung dịch thu được không được đục hơn độ đục của một hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch S và 10 ml nước cất.

Sắt

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 10 ml bằng nước để tiến hành thử.

Magnesi và các kim loại kiềm

Không được quá 1,5 %.

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 12 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), đun sôi trong 2 min và thêm 20 ml nước, 1 g amoni clorid (TT) và 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Thêm từng giọt dung dịch amoniac 10 % (TT) cho đến khi dung dịch chuyển màu và sau đó thêm tiếp 2,0 ml dung dịch amoniac 10 % (TT). Đun đến sôi và thêm 50 ml dung dịch amoni oxalat 4 % (TT) nóng. Để yên 4 h, sau đó pha loãng thành 100 ml bằng nước và lọc qua phễu lọc phù hợp. Thêm 0,25 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) vào 50 ml dịch lọc và bay hơi trên cách thủy đến khô. Nung cẩn đến khối lượng không đổi ở nhiệt độ 600 °C ± 50 °C. Lượng cần thu được không được lớn hơn 7,5 mg.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 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; 200 °C ± 10 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 20 ml nước. Đun sôi 2 min, để nguội và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Tiến hành chuẩn độ theo phương pháp định lượng calci bằng chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CD) tương đương với 10,01 mg CaCO₃.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính về Sự phân bố theo kích thước tiểu phân và Độ trơn chảy có thể liên quan đến việc sử dụng calci carbonat làm tá dược.

Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nơi khô.

Loại thuốc

Kháng acid.

Chế phẩm

Viên nén. Viên nén kết hợp vitamin D.

VIÊN NÉN CALCI VÀ VITAMIN D₃

Tabellae Calcii carbonatis et Vitamini D₃

Là viên nén hay viên bao, chứa calci carbonat và colecalciferol.

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 calci, Ca, từ 85,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng colecalciferol, C₂₇H₄₄O, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 40 mg calci, thêm 10 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT), có sủi bọt khí. Thêm 10 ml nước, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc cho các phản ứng đặc trưng của ion calci (Phụ lục 8.1).

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

Định lượng

Định lượng calci: Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg calci, thêm 50 ml nước và 5 ml acid hydrochloric (TT). Đun nhẹ tới sôi và tiếp tục đun sôi trong 2 min. Để nguội, thêm 50,0 ml dung dịch natri edetat 0,05 M (CD). Trung hòa với dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), thêm 10 ml dung dịch đệm amoniac pH 10,0 (TT) và 50 ml nước. Chuẩn độ natri edetat thừa bằng dung dịch kẽm clorid 0,05 M (CD), dùng dung dịch đen eriocrom T (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch natri edetat 0,05 M (CD) tương ứng với 2,004 mg Ca.

Định lượng colecalciferol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Methanol - nước (97 : 3).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch colecalciferol chuẩn trong methanol (TT), có nồng độ chính xác khoảng 20 đơn vị quốc tế/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2000 đơn vị quốc tế colecalciferol vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml methanol 90 %, lắc trong 5 min, rồi để siêu âm 5 min. Thêm methanol 90 % vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm và lọc. Sử dụng dịch lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 264 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min

Thể tích tiêm: 50 µl.

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

Tính hàm lượng colecalciferol, $C_{27}H_{44}O$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ $C_{27}H_{44}O$ của dung dịch chuẩn.

Ghi chú: Phương pháp này không áp dụng cho viên sản xuất từ nguyên liệu vi nang.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Bổ sung calci và vitamin D.

Hàm lượng thường dùng

Calci 500 mg và vitamin D 200 IU.

CALCI CLORID DIHYDRAT

Calcii chloridum dihydricum

$CaCl_2 \cdot 2H_2O$

P.t.l: 147,0

Calci clorid dihydrat phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $CaCl_2 \cdot 2H_2O$.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

B. Chế phẩm cho các phản ứng định tính của calci (Phụ lục 8.1).

C. Chế phẩm phải đáp ứng các chỉ tiêu giới hạn trong phần Định lượng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu chuẩn V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 10 ml dung dịch S mới pha, thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Nếu dung dịch có màu đỏ, thêm 0,2 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CĐ), dung dịch phải mất màu. Nếu dung dịch không màu, nó phải chuyển sang màu đỏ khi thêm không quá 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ).

Sulfat

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước.

Nhôm

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 2 ml dung dịch amoni clorid 10 % (TT) và 1 ml dung dịch amoniac loãng (TT). Đun sôi dung dịch. Dung dịch không được vẫn đục hay tạo tủa. Nếu chế phẩm dùng để pha các dung dịch thẩm tách thì nó phải đạt yêu cầu phép thử sau đây thay cho phép thử trên: Tối đa 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.9).

Dung dịch thử: Hòa tan 4 g chế phẩm trong 100 ml nước, thêm 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0.

Dung dịch đối chiếu: Trộn 2 ml dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT), 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 và 98 ml nước.

Dung dịch mẫu trắng: Trộn 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 với 100 ml nước.

Bari

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml dung dịch calci sulfat (TT). Sau ít nhất 15 min, dung dịch không được đục hơn dung dịch gồm 10 ml dung dịch S và 1 ml nước.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Dùng 10 ml dung dịch S để thử.

Magnesi và các kim loại kiềm

Không được quá 0,5 %.

Lấy 20 ml dung dịch S, thêm 80 ml nước, 2 g amoni clorid (TT) và 2 ml dung dịch amoniac 10 % (TT). Đun sôi. Rót vào dung dịch đang sôi này một dung dịch đang nóng gồm 5 g amoni oxalat (TT) đã hòa tan trong 75 ml nước. Để yên trong 4 h. Pha loãng thành 200 ml bằng nước rồi lọc. Lấy 100 ml dịch lọc, thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT). Bốc hơi cách thủy đến khô rồi nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cặn không quá 5 mg.

Định lượng

Hòa tan 0,280 g chế phẩm trong 100 ml nước và tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ) tương đương với 14,70 mg $CaCl_2 \cdot 2H_2O$.

Loại thuốc

Khoáng chất.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CALCI CLORID 10 %
Injectio Calcii chloridi 10 %

Là dung dịch vô khuẩn của calci clorid trong nước để pha thuốc tiêm.

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

Hàm lượng calci clorid, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu. Nếu có màu, không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Định tính

A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm vài giọt *dung dịch amoni oxalat* 4 % (TT), tạo thành tủa trắng, tủa này ít tan trong *dung dịch acid acetic* 6 M (TT), tan trong *acid hydrocloric* (TT).

B. Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,2 EU/mg calci clorid (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 0,3 g calci clorid, cho vào bình nón 500 ml, pha loãng với nước thành 300 ml. Thêm 6 ml *dung dịch natri hydroxyd* 10 M (TT), 15 mg *hỗn hợp calcon* (TT) làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B* 0,1 M (CĐ) đến khi màu của dung dịch chuyển từ tím sang xanh hoàn toàn.

1 ml *dung dịch Trilon B* 0,1 M (CĐ) tương đương với 14,7 mg $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Bảo quản

Nơi khô mát.

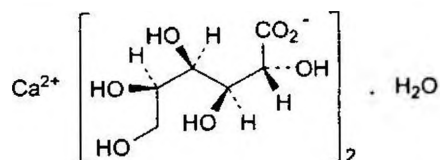
Loại thuốc

Điều trị giảm calci huyết.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch tiêm 10 %.

CALCI GLUCONAT
Calcii gluconas



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 448,4

Calci gluconat là calci D-gluconat monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 102,0 % $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc dạng hạt trắng hoặc gần như trắng, hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 1 ml nước, nếu cần đun nóng trong cách thủy ở 60 °C.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml nước, nếu cần đun nóng trong cách thủy ở 60 °C.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được một khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng *dung dịch kali dicromat* 5 % trong *dung dịch acid sulfuric* 40 % (kl/kl). Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. *Dung dịch S*: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước đã được đun nóng đến 60 °C và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải cho các phản ứng của calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Ở 60 °C, màu của dung dịch S không được đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2) và sau khi để nguội, dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2).

Các tạp chất hữu cơ và acid boric

Lấy 0,5 g chế phẩm cho vào một chén sứ đã được tráng trước bằng *acid sulfuric* (TT) và đặt trong nước đá. Thêm 2 ml *acid sulfuric* (TT) đã làm lạnh trước và trộn đều. Không được xuất hiện màu vàng hoặc màu nâu. Thêm 1 ml *dung dịch chromotrop II B* (TT). Xuất hiện màu tím và không được chuyển sang màu xanh đậm. Dung dịch này không được có màu đậm hơn màu của hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch chromotrop II B* (TT) và 2 ml *acid sulfuric* (TT) đã được làm lạnh trước.

Saccharose và các đường khử

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) và 10 ml nước. Đun sôi trong 5 min. Để nguội. Thêm 10 ml dung dịch natri carbonat 10 % (TT) và để yên 10 min. Pha loãng với nước thành 25 ml và lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 2 ml thuốc thử Fehling (TT) và đun sôi trong 1 min. Để yên 2 min. Không được tạo tủa đỏ.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 12,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml acid acetic (TT) và 90 ml nước cất bằng cách đun nóng.

Magnesi và các kim loại kiềm thổ

Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.4.16).

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong 100 ml nước sôi, thêm 10 ml dung dịch amoni clorid 10 % (TT), 1 ml amoniac (TT) và thêm từng giọt 50 ml dung dịch amoni oxalat 4 % (TT) nóng. Để yên 4 h, pha loãng thành 200 ml bằng nước và lọc. Bốc hơi 100 ml dịch lọc đến khô và nung. Khối lượng cặn thu được không được quá 2 mg.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm, tiến hành theo phương pháp 4. Đun nóng dần dần và cẩn thận cho tới khi chế phẩm chuyển hoàn toàn thành khối màu trắng và sau đó nung.

Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g chế phẩm.

Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,8000 g chế phẩm trong 20 ml nước nóng. Để nguội rồi pha loãng thành 300 ml bằng nước. Tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) tương đương với 44,84 mg $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Điều trị thiếu calci.

Chế phẩm

Viên nén, viên sủi bọt.

VIÊN NÉN SÙI CALCI GLUCONAT

Tabellae effervescenti Calcii gluconatis

Là viên nén chứa calci gluconat trong hỗn hợp tá dược và chất sủi bọt thích hợp.

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 calci gluconat, $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 g calci gluconat trong 20 ml nước nóng, để nguội và lọc. Lấy 0,5 ml dịch lọc, thêm 0,05 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), xuất hiện màu vàng đậm.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,4 g calci gluconat trong 20 ml nước, đun nóng nếu cần trong nồi cách thủy ở 60 °C, để nguội, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml nước, đun nóng nếu cần trong cách thủy ở 60 °C.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng dung dịch kali dicromat 5 % trong acid sulfuric 40 % (theo khối lượng). Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 g calci gluconat trong 20 ml nước nóng, để nguội và lọc. Dịch lọc cho các phản ứng đặc trưng của ion calci (Phụ lục 8.1).

D. Viên nén sủi bọt khi thêm nước.

Định lượng

Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg calci gluconat vào một chén nung thích hợp. Đốt cẩn thận ở mức độ nhẹ sau đó nung cho đến khi vô cơ hóa hoàn toàn. Để nguội và hòa tan cặn trong 5 ml acid hydrochloric 2 M (TT) bằng cách đun nóng nhẹ. Lọc, rửa cặn trên phễu lọc với nước và pha loãng hỗn hợp dịch lọc và dịch rửa với nước thành 50 ml. Trung hòa với dung dịch amoniac 5 M (TT), dùng dung dịch da cam methyl (TT) làm chỉ thị, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 8 M (TT) và định lượng với dung dịch dinatri edetat 0,05 M (CĐ), sử dụng 300 mg lam hydroxy naphthol (TT) làm chỉ thị, đến khi dung dịch chuyển màu xanh lam.

1 ml dung dịch dinatri edetat 0,05 M (CĐ) tương ứng với 22,42 mg $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, nơi khô, thoáng, tránh ánh sáng.

Nhân

Ghi rõ hòa tan với nước ngay trước khi sử dụng.

Loại thuốc

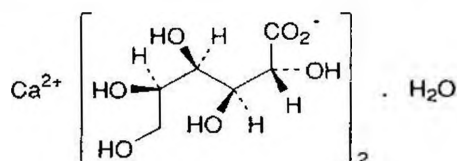
Thuốc bổ sung calci.

Hàm lượng thường dùng

600 mg.

CALCI GLUCONAT ĐỀ PHA THUỐC TIÊM

Calcii gluconas pro injectione



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 448,4

Calci gluconat đề pha thuốc tiêm phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc dạng hạt, hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 1 ml nước, đun nóng nếu cần trong nồi cách thủy ở 60 °C.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml nước, đun nóng nếu cần trong nồi cách thủy ở 60 °C.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được một khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng dung dịch kali dicromat 5 % trong dung dịch acid sulfuric 40 % (kl/kl). Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) cho phản ứng của calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Thêm 90 ml nước sôi vào 10,0 g chế phẩm và vừa đun sôi vừa khuấy trong vòng 10 s để chế phẩm tan hoàn toàn, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Ở 60 °C, dung dịch S không được có màu đậm hơn màu của dung dịch mẫu N_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2). Sau khi làm lạnh đến 20 °C, dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2).

pH

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20,0 ml nước không có carbon dioxyl (TT) bằng cách đun nóng trên cách thủy. pH của dung dịch từ 6,4 đến 8,3 (Phụ lục 6.2).

Các tạp chất hữu cơ và acid boric

Lấy 0,5 g chế phẩm cho vào một chén sứ đã được tráng trước bằng acid sulfuric (TT) và đặt trong nước đá. Thêm 2 ml acid sulfuric (TT) đã làm lạnh trước và trộn đều. Không được xuất hiện màu vàng hoặc màu nâu. Thêm 1 ml dung dịch chromotrop II B (TT). Xuất hiện màu tím và không được chuyển sang màu xanh đậm. Dung dịch này không được có màu đậm hơn hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch chromotrop II B (TT) và 2 ml acid sulfuric (TT) đã được làm lạnh trước.

Oxalat

Không được quá 100 phần triệu.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,212 g natri carbonat khan (TT) và 63 mg natri hydrocarbonat (TT) trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước dùng cho sắc ký (TT), thêm 0,5 ml dung dịch natri oxalat 0,0152 % trong nước dùng cho sắc ký và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột bảo vệ kích thước (30 mm × 4 mm) được nhồi bằng nhựa trao đổi anion mạnh thích hợp (30 µm đến 50 µm).

Hai cột phân tích, mỗi cột kích thước (25 cm × 4 µm) được nhồi bằng nhựa trao đổi anion mạnh thích hợp (30 µm đến 50 µm).

Cột khử anion - vi màng được mắc nối tiếp với cột bảo vệ và các cột phân tích. Cột khử anion được gắn với vi màng để tách pha động khỏi dung dịch tái sinh chất khử; dung dịch này chảy ngược dòng với pha động với tốc độ 4 ml/min.

Dung dịch tái sinh chất khử là dung dịch acid sulfuric 0,123 % trong nước dùng cho sắc ký.

Detector: Điện dẫn.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn 5 lần. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic oxalat trên sắc ký đồ thu được không quá 2,0 %.

Tiêm dung dịch chuẩn, dung dịch thử, mỗi dung dịch 3 lần.

Tính hàm lượng oxalat (phần triệu) bằng công thức:

$$\frac{S_r \times 50}{S_r - S_t}$$

S_t là diện tích trung bình các pic oxalat trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

S_r là diện tích trung bình các pic oxalat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Saccharose và các đường khử

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT) và 10 ml nước. Đun sôi trong 5 min. Để nguội. Thêm 10 ml dung dịch natri carbonat 10 % (TT) và để yên 10 min. Pha loãng với nước thành 25 ml và lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 2 ml thuốc thử Fehling (TT) và đun sôi trong 1 min. Để yên 2 min. Không được tạo tủa đỏ.

Clorid

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Thêm 5 ml nước vào 10 ml dung dịch S đã được lọc trước và tiến hành thử.

Phosphat

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.12).
Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 100 ml bằng nước để thử.

Sulfat

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Lấy 15 ml dung dịch S đã được lọc để thử. Dùng hỗn hợp gồm 7,5 ml dung dịch sulfat mầu 10 phần triệu SO_4 (TT) và 7,5 ml nước để chuẩn bị mầu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 5 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Lấy 2,0 g chế phẩm cho vào cốc có mô polytetrafluoroethylen dung tích 100 ml. Thêm 5 ml acid nitric (TT). Đun sôi, bay hơi đến gần khô. Thêm 1 ml dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT) và lại bay hơi đến gần khô. Lặp lại quá trình xử lý bằng hydrogen peroxyd đến khi thu được dung dịch trong. Dùng 2 ml acid nitric (TT) để chuyển toàn bộ dung dịch trên vào bình định mức dung tích 25 ml. Pha loãng thành 25,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric loãng (TT).
Dung dịch mầu trắng: Chuẩn bị giống như dung dịch thử nhưng dùng 0,65 g calci clorid tetrahydrat (TT) thay cho chế phẩm.
Các dung dịch chuẩn: Từ dung dịch sắt mầu 20 phần triệu Fe (TT), pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) để thu được các dung dịch chuẩn.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn sắt cathod rỗng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Dùng đèn deuterium để tiến hành hiệu chỉnh đường nền.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mầu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Magnesi và các kim loại kiềm

Không được quá 0,4 %.

Lấy 0,5 g chế phẩm, thêm 10 ml nước và 1,0 ml acid acetic loãng (TT). Đun sôi nhanh, vừa đun vừa lắc cho đến khi tan hoàn toàn. Thêm vào dung dịch đang sôi 5,0 ml dung dịch amoni oxalat 4 % (TT) rồi để yên ít nhất 6 h. Lọc qua phễu lọc thủy tinh xốp (độ xốp 1,6) vào một chén sứ. Bốc hơi cẩn thận dịch lọc đến khô rồi nung. Khối lượng cặn không được quá 2 mg.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá 10^2 CFU/g chế phẩm, xác định bằng phương pháp đĩa thạch.
Chế phẩm không được có *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus* (Phụ lục 13.6).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 167 EU trong 1 g chế phẩm (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Hòa tan 0,350 g chế phẩm trong 20 ml nước nóng. Để nguội rồi pha loãng thành 300 ml với nước. Tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5). Dùng 50 mg hỗn hợp calcon (TT) làm chỉ thị. 1 ml dung dịch Trilon B 0,1 M (CD) tương đương với 44,84 mg $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc bổ sung calci.

Chế phẩm

Dùng để pha các chế phẩm thuốc tiêm có chứa calci gluconat.

THUỐC TIÊM CALCI GLUCONAT***Injectio Calcii gluconatis***

Là dung dịch vô khuẩn của calci gluconat để pha thuốc tiêm trong nước để pha thuốc tiêm. Không quá 5,0 % lượng calci gluconat có thể được thay thế bằng các muối calci thích hợp làm chất ổn định.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng calci, Ca, từ 8,5 % đến 9,4 % so với lượng calci gluconat, $C_{12}H_{22}O_{14}Ca.H_2O$, ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg calci gluconat/ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml nước, đun nóng nếu cần trong cách thủy ở 60 °C.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được một khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng dung dịch kali dicromat 5 % trong dung dịch acid sulfuric 40 % (kl/kl). Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 0,05 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), xuất hiện màu vàng đậm.
C. Chế phẩm cho các phản ứng đặc trưng của ion calci (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 6,0 đến 8,2 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Phải đạt yêu cầu thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).
 Nếu cần, pha loãng chế phẩm với nước BET để thu được dung dịch có nồng độ 100 mg calci gluconat/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 16,7 EU/ml.

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 g calci gluconat, tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Bổ sung calci.

Hàm lượng thường dùng

10 %.

CALCI GLYCEROPHOSPHAT

Calcii glycerophosphas

$C_3H_7CaO_6P$

P.t.l: 210,1

Calci glycerophosphat là hỗn hợp với tỷ lệ thay đổi của calci (RS)-2,3-dihydroxypropyl phosphat và calci 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl phosphat có thể được ngâm nước, phải chứa từ 18,6 % đến 19,4 % Ca, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng, dễ hút ẩm, hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96%.

Định tính

A. Trộn 1 g chế phẩm với 1 g kali hydrosulfat (TT) trong một ống nghiệm được nối với ống thủy tinh. Đun nóng mạnh và dẫn khói trắng bay ra cho tiếp xúc với một mẫu

giấy lọc đã được tẩm dung dịch natri nitroprusiat 1 % vừa mới pha. Giấy lọc này sẽ xuất hiện màu xanh khi tiếp xúc với piperidin (TT).

B. Nung 0,1 g chế phẩm trong một chén nung. Tầm ướt cân bằng 5 ml acid nitric (TT) và đun nóng trên cách thủy 1 min. Lọc. Dịch lọc cho phản ứng của ion phosphat (Phụ lục 8.1).

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của ion calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 150 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu III (Phụ lục 9.2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) vào 100 ml dung dịch S. Không được dùng quá 1,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ) hoặc 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) để làm thay đổi màu của chỉ thị.

Acid citric

Lắc 5,0 g chế phẩm với 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và lọc. Thêm 0,15 ml acid sulfuric (TT) vào dịch lọc và lọc tiếp. Thêm 5 ml dung dịch thủy ngân (II) sulfat (TT) vào dịch lọc, đun cho đến sôi. Thêm 0,5 ml dung dịch kali permanganat 0,32 % và lại đun đến sôi. Không được có tủa tạo thành.

Glycerin và các chất tan trong ethanol 96 %

Không được quá 0,5 %.

Lắc 1,000 g chế phẩm với 25 ml ethanol 96 % (TT) trong 1 min. Lọc. Làm bay hơi dịch lọc cho đến khô trên nồi cách thủy và sấy cân ở 70 °C trong 1 h. Cân thu được không được quá 5 mg.

Clorid

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 2 ml acid acetic (TT) và 8 ml nước, pha loãng thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Phosphat

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.12).

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 100 ml bằng nước để thử.

Sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.14).

Dùng 15 ml dung dịch S.

Arsen

Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Hòa tan 0,33 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thử theo phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch đậm acetat pH 3,5 (TT)* và pha loãng với nước vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Dùng 0,2 g chế phẩm.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 12,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 150 °C; 4 h).

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước và tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CD)* tương đương với 4,008 mg Ca.

Bảo quản

Trong lọ kín.

Loại thuốc

Bổ sung calci.

CALCI HYDROXYD***Calcii hydroxydum***

Ca(OH)_2

P.t.l: 74,09

Calci hydroxyd phải chứa từ 95,0 % đến 100,5 % Ca(OH)_2 .

Tính chất

Bột mịn, trắng, thực tế không tan trong nước.

Định tính

A. Thêm 10 ml nước và 0,5 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* vào 0,80 g chế phẩm trong cối, trộn đều. Hỗn dịch thu được có màu đỏ. Thêm 17,5 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)*, hỗn dịch trở thành không màu và không sủi bọt. Màu đỏ xuất hiện trở lại khi hỗn hợp trên được nghiền trong 1 min. Thêm tiếp 6 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)* và nghiền, dung dịch này lại trở thành không màu.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng nước. 5 ml dung dịch thu được cho phản ứng của ion calci (Phụ lục 8.1).

Chất không tan trong acid hydrochloric

Không được quá 0,5 %.

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 30 ml *acid hydrochloric (TT)*. Đun sôi dung dịch và lọc. Rửa cặn với nước nóng và nung cặn đến khối lượng không đổi, cân. Khối lượng cặn không được quá 10 mg.

Carbonat

Không được quá 5,0 % CaCO_3 .

Thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 N (CD)* vào dung dịch đã được chuẩn độ ở phần Định lượng và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CD)*, dùng 0,5 ml *dung dịch da cam methyl (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 N (CD)* tương đương với 50,05 mg CaCO_3 .

Clorid

Không được quá 0,033 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,30 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 2 ml *acid nitric (TT)* và 10 ml nước, sau đó pha loãng thành 30 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và 10 ml nước, sau đó pha loãng thành 60 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrochloric đã brom hóa (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Lấy 25 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp A.

Magnesi và các kim loại kiềm

Không được quá 4,0 % (tính theo sulfat).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrochloric (TT)* và 40 ml nước. Đun sôi, thêm 50 ml *dung dịch acid oxalic 6,3 % (TT)*. Trung hòa với *amoniac (TT)* và pha loãng thành 200 ml bằng nước. Để yên 1 h và lọc qua dụng cụ lọc thích hợp. Lấy 100 ml dịch lọc, thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)*, bốc hơi cẩn thận đến khô và nung đến khối lượng không đổi. Khối lượng cặn không được quá 20 mg.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT)* và bốc hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan cặn trong 20 ml nước và lọc.

Lấy 12 ml dịch lọc tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch ion chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Định lượng

Cân 1,500 g chế phẩm chuyển vào cối, thêm 25 ml nước và 0,5 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)*. Vừa nghiền đều chế phẩm trong cối vừa chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrochloric 1 N (CD)* cho đến khi màu đỏ biến mất. Dung dịch sau khi định lượng được dùng để thử carbonat.

1 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 N (CD)* tương đương với 37,05 mg Ca(OH)_2 .

Bảo quản

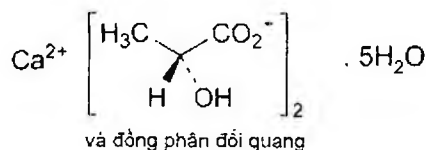
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Kháng acid.

CALCI LACTAT PENTAHYDRAT

Calcii lactas pentahydricus



$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

P.t.1 (dạng khan): 218,2

Calci lactat pentahydrat là calci bis-2-hydroxy-propanoat hoặc hỗn hợp của calci (2R)-, (2S)- và (2RS)-2-hydroxypropanoat pentahydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CaO}_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột dạng hạt hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng, lên hoa nhẹ. Tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

- A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion lactat và phản ứng (B) của ion calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 7,1 g chế phẩm (tương đương với 5,0 g chế phẩm đã làm khô) trong nước không có carbon dioxyl (TT) bằng cách đun nóng, để nguội và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch thu được phải không màu. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) để làm chuyển màu của chỉ thị sang hồng không quá 2,0 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,75 g calci phosphat monohydrat (TT) trong 20 ml nước. Thêm 1,0 ml acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước. pH của dung dịch là 2,2. Nếu cần, điều chỉnh pH bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng nước.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg calci lactat (TT) và 25 mg 2-hydroxybutyrat natri (TT) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 7,8 mm) được nhồi nhựa trao đổi cation mạnh dùng cho sắc ký (dạng calci) (8 μm).

Nhiệt độ cột: 85 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của acid lactic.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối phân giải, độ phân giải giữa pic của acid lactic (thời gian lưu khoảng 24,3 min) và pic của tạp chất acid (2RS)-2-hydroxybutanoic (thời gian lưu tương đối so với pic của acid lactic là 1,16) ít nhất là 4.

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

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất acid (2RS)-2-hydroxybutanoic sau khi nhân với hệ số hiệu chỉnh là 0,6 không được quá 0,4 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Diện tích của bất cứ pic phụ nào không được quá 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tổng diện tích của các pic phụ ngoài pic của acid lactic không được vượt quá diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %) và các pic có thời gian lưu nhỏ hơn 14 min.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Bari

Thêm 1 ml dung dịch calci sulfat (TT) vào 10 ml dung dịch S. Để yên 15 min. Dung dịch trên không được đục hơn dung dịch chứa 1 ml nước và 10 ml dung dịch S.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 2,0 g chế phẩm đã làm khô trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1.

Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 4,0 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Muối maggesi và các kim loại kiềm

Không được quá 1 %.

Thêm 20 ml nước, 2 g amoni clorid (TT) và 2 ml dung dịch amoniac loãng (TT) vào 20 ml dung dịch S. Đun đến sôi và thêm nhanh 40 ml dung dịch amoni oxalat 4 % (TT) đang nóng. Để yên trong 4 h, pha loãng đến 100 ml bằng nước và lọc. Thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT) vào 50,0 ml dịch lọc, bốc hơi đến khô và nung cần đến khối lượng không đổi ở 600 °C. Cần thu được không quá 5 mg.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 22,0 % đến 27,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 125 °C).

Định lượng

Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,200 g chế phẩm đã làm khô trong nước và pha loãng thành 300 ml bằng nước. Tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

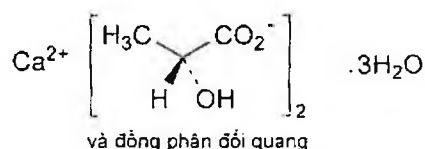
1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) tương đương với 21,82 mg $C_6H_{10}CaO_6$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Điều trị thiếu calci.

CALCI LACTAT TRIHYDRAT**Calcii lactas trihydricus**

$C_6H_{10}CaO_6 \cdot 3H_2O$

P.t.l (dạng khan): 218,2

Calci lactat trihydrat là calci bis-2-hydroxypropanoat hoặc hỗn hợp của calci (2R)-, (2S)- và (2RS)-2-hydroxypropanoat trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{10}CaO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột dạng hạt hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion lactat và phản ứng (B) của ion calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 6,2 g chế phẩm (tương đương với 5,0 g chế phẩm đã làm khô) trong nước không có carbon dioxyd (TT) bằng cách đun nóng, để nguội và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ) vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch thu được phải không màu. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) để làm chuyển màu của chỉ thị sang hồng không quá 2,0 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,75 g calci phosphat monohydrat trong 20 ml nước. Thêm 1,0 ml acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước. pH của dung dịch là 2,2. Nếu cần, điều chỉnh pH bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng nước.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg calci lactat (TT) và 25 mg natri 2-hydroxybutyrat (TT) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 7,8 mm) được nhồi nhựa trao đổi cation mạnh dùng cho sắc ký (dạng calci) (8 μm).

Nhiệt độ cột: 85 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của acid lactic.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của acid lactic (thời gian lưu khoảng 24,3 min) và pic của tạp acid (2RS)-2-hydroxybutanoic (thời gian lưu tương đối so với pic của acid lactic là 1,16) ít nhất là 4.

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

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất acid (2RS)-2-hydroxybutanoic sau khi nhân với hệ số hiệu chỉnh là 0,6 không được quá 0,4 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Diện tích của bất cứ pic phụ nào khác đều không được quá 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tổng diện tích của các pic phụ ngoài pic của acid lactic không được vượt quá diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %) và các pic có thời gian lưu nhỏ hơn 14 min.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Bari

Thêm 1 ml dung dịch calci sulfat (TT) vào 10 ml dung dịch S. Để yên 15 min. Dung dịch trên không được đục hơn dung dịch chứa 1 ml nước và 10 ml dung dịch S.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 2,0 g chế phẩm đã làm khô trong vừa đủ 20 ml nước.

Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 4,0 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Muối của magnesi và các kim loại kiềm

Không được quá 1 %.

Thêm 20 ml nước (TT), 2 g amoni clorid (TT) và 2 ml dung dịch amoni ac loăng (TT) vào 20 ml dung dịch S. Đun đến sôi và thêm nhanh 40 ml dung dịch amoni oxalat 4 % (TT) đang nóng. Để yên trong 4 h, pha loãng thành 100 ml bằng nước và lọc. Thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT) vào 50,0 ml dịch lọc, bốc hơi đến khô và nung cần đến khối lượng không đổi ở 600 °C. Cần thu được không quá 5 mg.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 15,0 % đến 20,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 125 °C).

Định lượng

Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,200 g chế phẩm đã làm khô trong nước và pha loãng thành 300 ml bằng nước. Tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CEĐ) tương đương với 21,82 mg $C_6H_{10}CaO_6$.

Bảo quản

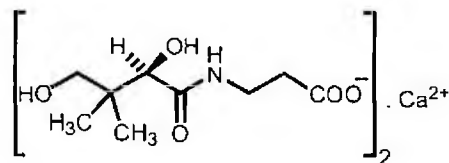
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Điều trị thiếu calci.

CALCI PANTOTHENAT

Calcii pantothenas



$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$

P.t.l: 476,5

Calci pantothenat là calci bis[(R)-3-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyramido)propionat], phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

Định tính

- Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.
- Trong phần Acid 3-aminopropionic, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
- Thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT) vào 1 ml dung dịch S. Màu xanh xuất hiện.
- Chế phẩm phải cho phản ứng của ion calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyc (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 6,8 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +25,5° đến +27,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Acid 3-aminopropionic

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - ethanol (35 : 65).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg calci pantothenat chuẩn trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg acid 3-aminopropionic (TT) trong nước và thêm nước vừa đủ 50 ml.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên và triển khai bản mỏng tới khi dung dịch đi được 12 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí và phun dung dịch ninhydrin (TT). Sấy ở 110 °C trong 10 min. Bắt kỳ vết phụ nào tương ứng với acid 3-aminopropionic trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) cũng không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,180 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 6.12).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 23,83 mg $C_{18}H_{32}CaN_{2}O_{10}$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

CALCI PHOSPHAT

Calcii phosphas

Chế phẩm là hỗn hợp các loại calci phosphat, chứa từ 35,0 % đến 40,0 % Ca.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong acid hydrochloric loãng (TT) và acid nitric loãng (TT).

Định tính

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid nitric 25 % (tt/tt) (TT). Lấy 2 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml dung dịch amoni molybdat (TT), sẽ xuất hiện tủa vàng.

B. Nung 0,2 g chế phẩm trong chén sứ, để nguội. Thêm 0,5 ml dung dịch bạc nitrat 4,25 % (TT), hỗn hợp sẽ có màu vàng.

C. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion calci (Phụ lục 8.1). Lọc trước khi thêm dung dịch kali ferocyanid (TT).

Clorid

Không được quá 0,15 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,22 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml acid nitric đậm đặc (TT) và 10 ml nước, pha loãng thành 100 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được và tiến hành thử.

Fluorid

Không được quá 75 phần triệu.

Phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) dùng điện cực chỉ thị chọn lọc fluorid và điện cực so sánh bạc - bạc clorid.

Dung dịch thử: Trong bình định mức 50 ml, hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), thêm 5,0 ml dung dịch fluorid mẫu 1 phần triệu F (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Lấy 20,0 ml dung dịch trên, thêm 20,0 ml đệm hiệu chỉnh lực ion toàn phần (TT) và 3 ml dung dịch natri acetat khan 8,2 %. Điều chỉnh đến pH 5,2 bằng amoniac đậm đặc (TT) và thêm nước thành 50,0 ml.

Các dung dịch chuẩn: Lấy 5,0 ml; 2,0 ml; 1,0 ml, 0,5 ml và 0,25 ml dung dịch fluorid mẫu 10 phần triệu F (TT), thêm 20,0 ml đệm hiệu chỉnh lực ion toàn phần (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Tiến hành đo trên 20,0 ml mỗi dung dịch. Tính nồng độ fluorid bằng cách sử dụng đường cong chuẩn có tính đến lượng fluorid đã cho thêm vào dung dịch thử.

Sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.14).

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 20 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT). Nếu dung dịch không trong, lọc. Thêm từng giọt dung dịch amoniac 10 % (TT) đến khi có tủa tạo thành. Hòa tan tủa bằng cách thêm dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng nước.

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 25 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 5 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Pha loãng 13 ml dung dịch S thành 20 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 0,5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Chất không tan trong acid

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrochloric đậm đặc (TT)* và 30 ml *nước*. Lọc, rửa cặn bằng *nước* và sấy cặn đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Cẩn thu được không được quá 10 mg.

Mất khối lượng do nung

Không được quá 8,0 %.

Lấy 1,000 g chế phẩm, nung ở 800 °C ± 50 °C trong 30 min.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml *acid hydrochloric 25% (TT)* và 5 ml *nước*. Thêm 25,0 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* và pha loãng thành 200 ml bằng *nước*. Điều chỉnh đến pH 10,0 bằng *amoniac đậm đặc (TT)*. Thêm 10 ml *dung dịch đệm amonioclorid pH 10,0 (TT)* và vài miligam *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)*. Chuẩn độ natri edetat thừa bằng *dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CĐ)* đến khi màu chuyển từ xanh lam sang tím.

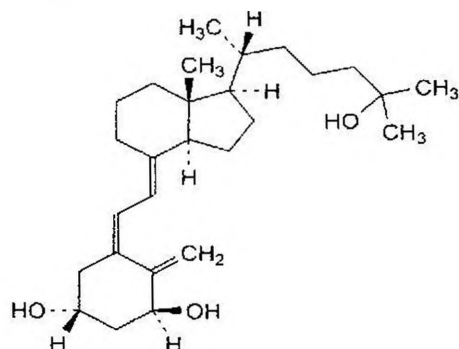
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 4,008 mg Ca.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

CALCITRIOL

Calcitriolum



C₂₇H₄₄O₃

P.t.l: 416,6

Calcitriol là (5*Z*,7*E*)-9,10 secocolesta-5,7,10(19)-trien-1*α*,3*β*,25-triol, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % C₂₇H₄₄O₃.

Tính chất

Tinh thể trắng hoặc gần như trắng, dễ biến đổi khi tiếp xúc với không khí, nhiệt độ và ánh sáng. Trong dung dịch, tùy thuộc vào nhiệt độ và thời gian mà có thể xảy ra hiện tượng đồng phân hóa thuận nghịch thành pre-calcitriol. Dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong dầu béo, thực tế không tan trong nước.

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 calcitriol chuẩn.

B. 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 chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành nhanh, tránh ánh sáng trực tiếp và không khí.

Pha động: Dung dịch tris(hydroxymethyl)aminomethan 0,1 % đã được điều chỉnh đến pH từ 7,0 đến 7,5 bằng hỗn hợp *acid phosphoric - acetonitril* (45 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan (không đun nóng) 1,00 mg chế phẩm trong 10,0 ml *pha động*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan (không đun nóng) 1,00 mg calcitriol chuẩn trong 10,0 ml *pha động*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *pha động*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *pha động*.

Dung dịch đối chiếu (3): Đun nóng 2 ml dung dịch đối chiếu (1) ở nhiệt độ 80 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của calcitriol.

Thời gian lưu tương đối so với pic calcitriol (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất C khoảng 0,4; pic pre-calcitriol khoảng 0,88; tạp chất A khoảng 0,95; tạp chất B khoảng 1,1. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết trên pic calcitriol không được nhỏ hơn 10 000. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic pre-calcitriol và pic calcitriol ít nhất là 3,5.

Giới hạn:

Áp dụng quy trình chuẩn hóa để tính phần trăm các tạp chất nếu có.

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,5 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %) và pic pre-calcitriol.

Ghi chú:

Tạp chất A: (5*E*,7*E*)-9,10-secocolesta-5,7,10(19)-trien-1*α*,3*β*,25-triol (*trans*-calcitriol).

Tạp chất B: (5*Z*,7*E*)-9,10-secocolesta-5,7,10(19)-trien-1*β*,3*β*,25-triol (1*β*-calcitriol).

Tạp chất C: (6*aR*,7*R*,9*aR*)-11-[(3*S*,5*R*)-3,5-dihydroxy-2-methylcyclohex-1-enyl]-7-[(1*R*)-5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl]-6*a*-methyl-2-phenyl-5,6,6*a*,7,8,9,9*a*,11-octahydro-1*H*,4*aH*-cyclopenta[*f*][1,2,4]triazolo[1,2-*a*]cinnolin-1,3(2*H*)-dion (sản phẩm cộng triazolin của pre-calcitriol).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic calcitriol trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %. Tính hàm lượng phần trăm của $C_{27}H_{44}O_3$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{27}H_{44}O_3$ trong calcitriol chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín chứa khí nitrogen, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Khi đã mở phải dùng ngay.

Loại thuốc

Vitamin D.

Chế phẩm

Nang.

NANG MỀM CALCITRIOL

Molles capsulae calcitrioli

Là nang mềm chứa dung dịch calcitriol trong dầu không bay hơi.

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 calcitriol, $C_{27}H_{44}O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic calcitriol của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: hexan - tetrahydrofuran - ethanol (59: 40 : 1).

Dung dịch thử: Trộn đều dung dịch thuốc trong nang của ít nhất 20 nang. Cân chính xác một lượng dung dịch thuốc trong nang tương ứng với 5 µg calcitriol và chuyển vào bình định mức nâu dung tích 10 ml, thêm pha động vừa đủ và lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch 0,5 µg/ml của calcitriol chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh A (5 µm) (Lichrosorb Si60 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng calcitriol, $C_{27}H_{44}O_3$, trong nang dựa vào diện tích pic calcitriol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{44}O_3$ của calcitriol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin D.

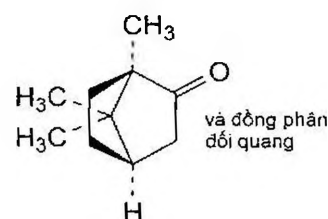
Hàm lượng thường dùng

0,25 µg; 0,5 µg.

CAMPBOR RACEMIC

Camphora racemica

Long não racemic



$C_{10}H_{16}O$

P.t.l: 152,2

Camphor là (1*RS*,4*RS*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hexan-2-on.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc phiến trắng hoặc gần như trắng, khối kết tinh không màu. Thăng hoa ngay ở nhiệt độ thường. Khó tan trong nước, rất tan trong ethanol 96 % và ether dầu hỏa (khoảng sôi từ 50 °C đến 70 °C). Dễ tan trong dầu béo, rất khó tan trong glycerol.

Khi tiến hành các phép thử sau đây phải cân chế phẩm nhanh.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của camphor racemic chuẩn. Chuẩn bị mẫu trong dầu parafin.

B. Điểm chảy: Từ 172 °C đến 180 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 30 ml methanol (TT). Thêm 1,0 g hydroxylamin hydroclorid (TT) và 1,0 natri acetat khan (TT). Đun sôi hồi lưu trong 2 h. Để nguội và thêm 100 ml nước, tua tạo thành. Lọc và rửa tua với 10 ml nước và kết tinh lại bằng 10 ml hỗn hợp ethanol 96 % - nước (4 : 6). Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu

được, sau khi đã được sấy khô trong chân không, phải từ 118 °C đến 121 °C.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT₁) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch phải không màu. Màu phải chuyển sang hồng, khi thêm không quá 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).

Góc quay cực

Từ -0,15° đến +0,15° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hexan (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm và 50 mg bornyl acetat (TT) trong hexan (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng hexan (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột (2 m × 2 mm) được nhồi diatomit dùng cho sắc ký khí đã được tẩm 10 % (kl/kl) macrogol 20 000.

Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 30 ml/min.

Nhiệt độ cột là 130 °C. Nhiệt độ buồng tiêm và detector là 200 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký gấp 3 lần thời gian lưu của camphor.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của camphor và pic của bornyl acetat ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính.

Giới hạn:

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 % diện tích pic chính.

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 % diện tích pic chính.

Bỏ qua những pic có diện tích bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Halogen

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml 2-propanol (TT) trong bình chung cất. Thêm 1,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), 50 mg hợp kim nhôm - nickel (TT). Đun trên cách thủy đến khi 2-propanol bay hơi hoàn toàn. Để nguội và thêm 5 ml nước. Khuấy đều và lọc qua giấy lọc ướt đã được rửa bằng nước đến khi hết clorid. Pha loãng dịch lọc thành 10,0 ml bằng nước. Thêm từng giọt acid nitric (TT) vào 5,0 ml dung dịch thu được đến khi tạo thành tan trở lại và pha loãng thành 15 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải đáp ứng phép thử giới hạn clorid.

Nước

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml ether dầu hỏa (50 °C đến 70 °C) (TT). Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,05 %.

Để bay hơi 2,0 g chế phẩm trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng còn lại không được quá 1 mg.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát.

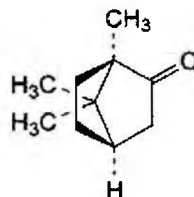
Loại thuốc

Thuốc kích thích da, giảm đau, chống ngứa.

CAMPBOR THIÊN NHIÊN

Camphora

Long não thiên nhiên



C₁₀H₁₆O

P.t.l: 152,2

Camphor là (1R,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc phiến trắng hoặc gần như trắng, khối kết tinh không màu. Thăng hoa ngay ở nhiệt độ thường. Khó tan trong nước, rất tan trong ethanol 96 % và ether dầu hỏa (khoảng sôi từ 50 °C đến 70 °C). Dễ tan trong dầu béo, rất khó tan trong glycerol.

Khi tiến hành các phép thử sau phải cân chế phẩm nhanh.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của camphor racemic chuẩn.

B. Điểm chảy từ 175 °C đến 179 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 30 ml *methanol* (TT). Thêm 1,0 g *hydroxylamin hydroclorid* (TT) và 1,0 *natri acetat khan* (TT). Đun sôi hồi lưu trong 2 h. Để nguội và thêm 100 ml *nước*. Tủa tạo thành, lọc và rửa tủa với 10 ml *nước* và kết tinh lại bằng 10 ml hỗn hợp *ethanol* 96 % - *nước* (4 : 6). Sấy khô tinh thể trong chân không. Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu được phải từ 118 °C đến 121 °C.
D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch *phenolphthalein* (TT₁) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch phải không màu. Màu phải chuyển sang hồng, khi thêm không quá 0,2 ml dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ).

Góc quay cực riêng

Từ +41,0° đến +44,0° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *heptan* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *heptan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng *heptan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,50 g *borneol* (TT) trong *heptan* (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với *heptan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 50 mg *linalol* (TT) và 50 mg *bornyl acetat* (TT) trong *heptan* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột (30 m × 0,25 mm) được phủ pha tĩnh *macrogol* 20 000 (0,25 μm).

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 70.

Tốc độ dòng: 45 cm/s.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 10	50
	10 - 35	50 → 100
	35 - 45	100 → 200
	45 - 55	200
Buồng tiêm		220
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của *bornyl acetat* với pic của *linalol* ít nhất là 3,0.

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

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

Borneol: Diện tích pic borneol không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất khác không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en (β-pinen).

Tạp chất B: 2,2-Dimethyl-3-methylenbicyclo[2.2.1]heptan (camphen).

Tạp chất C: 6,6-Dimethyl-2-methylenbicyclo[3.1.1]heptan (β-pinen).

Tạp chất D: 1,3,3-Trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan (cineol).

Tạp chất E: 1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on (fenchon).

Tạp chất F: *exo*-1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (fenchol).

Tạp chất G: *exo*-2,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (camphen hydrat).

Tạp chất H: *endo*-2,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (methylcamphenilol).

Tạp chất I: *exo*-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (*exo*-borneol).

Tạp chất J: *endo*-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (*endo*-borneol).

Halogen

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *2-propanol* (TT) trong bình chưng cất. Thêm 1,5 ml dung dịch *natri hydroxyd loãng* (TT), 50 mg hợp kim nhôm - nickel (TT). Đun trên cách thủy đến khi *2-propanol* bay hơi hoàn toàn. Để nguội và thêm 5 ml *nước*. Khuấy đều và lọc qua giấy lọc ướt đã được rửa bằng *nước* đến khi hết clorid. Pha loãng dịch lọc thành 10,0 ml bằng *nước*. Thêm từng giọt *acid nitric* (TT) vào 5,0 ml dung dịch thu được đến khi tủa tạo thành tan trở lại và pha loãng thành 15 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải đáp ứng phép thử giới hạn clorid.

Nước

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *ether dầu hỏa* (50 °C đến 70 °C) (TT). Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2).

Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,05 %.

Đề bay hơi 2,0 g chế phẩm trên cách thủy và sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cẩn còn lại không được quá 1 mg.

Bảo quản

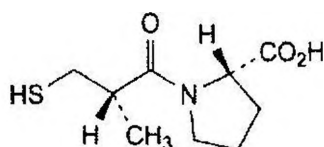
Trong bao bì kín, để nơi khô mát.

Ghi chú

Tương kỵ: Tạo hỗn hợp chảy lỏng (hỗn hợp lỏng, đặc sệt, trong suốt) với phenol, menthol, thymol, salol, naphthol, resorcin, pyrocatechol, pyrogallol, acid salicylic, phenylsalicylat, cloral hydrat, antipirin ...

Loại thuốc

Thuốc kích thích da, giảm đau, chống ngứa.

CAPTOPRIL**Captoprilum**

$C_9H_{15}NO_3S$

P.t.l: 217,3

Captopril là acid (2S)-1-[(2S)-2-methyl-3-sulphanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,5 % $C_9H_{15}NO_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, tan trong nước, dễ tan trong methanol và methylen clorid, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 captopril chuẩn.
- B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 2,0 đến 2,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -132° đến -127°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thuốc thử: Thêm từng giọt 2,8 ml acetyl clorid (TT) vào 17,2 ml methanol khan (TT) ở 0 °C và trộn đều. Để ở nhiệt độ phòng 20 min trước khi sử dụng.

Dung dịch thử: Thêm 1,0 ml dung dịch thuốc thử vào một lọ chứa 20,0 mg chế phẩm. Trộn đều và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Bay hơi đến khô dưới luồng khí nitơ. Hòa tan cẩn trọng 0,5 ml ethyl acetat (TT), thêm 0,5 ml anhydrid pentafluoropropionic (TT). Trộn đều và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Bốc hơi đến khô dưới luồng khí nitrogen và hòa tan cẩn trọng 1,0 ml butyl acetat (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan captopril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất F) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thuốc thử. Tiến hành như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn 0,25 ml dung dịch đối chiếu (1) và 0,75 ml butyl acetat (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (25 m × 0,32 mm) được phủ pha tinh poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan (độ dày phim 1 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 10	200
	10 - 14	200 → 240
	14 - 34	240
Buồng tiêm		270
Detector		300

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với captopril (thời gian lưu khoảng 6 min): tạp chất F khoảng 0,96.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất F với pic của captopril ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic tạp chất F ít nhất là 10.

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất F theo công thức sau:

$$\frac{A}{A + B} \times 100$$

Trong đó:

A là diện tích pic của tạp chất F;

B là diện tích pic của captopril trong sắc ký đồ của dung dịch thử.

Giới hạn:

Tạp chất F: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acid phosphoric - nước (0,08 : 100).

Pha động B: Acid phosphoric - acetonitril (TT₁) - nước (0,08 : 50 : 50).

Hỗn hợp dung môi: Acid phosphoric - acetonitril (TT₁) - nước (0,08 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 4,0 mg tạp chất J chuẩn của captopril; 5,0 mg tạp chất B chuẩn của captopril; 5,0 mg tạp chất C chuẩn của captopril và 5,0 mg tạp chất D chuẩn của captopril trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Chuẩn bị dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất E chuẩn của captopril trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 4,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Lấy 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức và thêm 230 μ l dung dịch iod 0,05 M (TT). Nếu dung dịch vẫn có màu, nhỏ từng giọt dung dịch natri thiosulfat 0,1 M (TT) đến khi dung dịch thành không màu và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi (dung dịch thu được có chứa tạp chất A).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm $\times$ 3,9 mm) được nhồi end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (10 μ m).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μ l.

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 $\rightarrow$ 50	10 $\rightarrow$ 50
20 - 45	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic các tạp chất B, C, D và J; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất E; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với captopril (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,17; tạp

chất J khoảng 1,22; tạp chất A khoảng 1,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của tạp chất J ít nhất là 1,5; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất E với pic của captopril ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (1,0 %).

Tạp chất J: Diện tích pic tạp chất J không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,15 %).

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 (4) (0,10 %).

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 1,2 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 1,1'-[disulfandiylbis[(2S)-2-methyl-1-oxopropan-3,1-diyl]]bis[(2S)-pyrrolidin-2-carboxylic] (captopril disulfid).

Tạp chất B: Acid (2S)-1-[(2S)-3-bromo-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất C: Acid (2RS)-2-methyl-3-sulfanypropanoic.

Tạp chất D: Acid (2RS)-3-bromo-2-methylpropanoic.

Tạp chất E: Acid (2S)-1-(2-methylpropanoyl)pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất F: (2S)-1-[(2R)-2-methyl-3-sulfanypropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic (epi-captopril).

Tạp chất G: Acid (2RS)-3-(acetylsulfany)-2-methylpropanoic.

Tạp chất H: Acid (2S)-1-[(2S)-3-[[[(2R)-3-(acetylsulfany)-2-methylpropanoyl]sulfany]-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất I: Acid (2S)-1-[(2S)-3-[[[(2S)-1-[(2S)-2-methyl-3-sulfanypropanoyl]pyrrolidin-2-yl]carbonyl]sulfany]-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất J: Acid (2S)-1-[(2S)-3-(acetylsulfany)-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic (acetylcaptopril).

Tạp chất L: Acid 1,1'-[methylenbis[sulfandiyl[(2S)-2-methyl-1-oxopropan-3,1-diyl]]]bis[(2S)-pyrrolidin-2-carboxylic].

Tạp chất M: Acid (2S)-1-[(2S)-3-[[[(2S)-2-carboxypropyl]disulfany]-2-methylpropanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất N: Acid 3,3'-disulfandiylbis[(2S)-2-methylpropanoic].

Tạp chất O: Acid 1,1'-[propan-2,2-diylbis[sulfandiyl[(2S)-2-methyl-1-oxopropan-3,1-diyl]]]bis[(2S)-pyrrolidin-2-carboxylic].

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dung môi: Nước.

Lấy 0,5 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 8. Dùng 1 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 1,0 % (Phụ lục 9.6, phương pháp 2). (1,000 g; trong chân không; 60 °C; 3 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 30 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch iod 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Dùng điện cực kết hợp platin.
1 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ) tương đương với 21,73 mg $C_9H_{15}NO_3S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chất ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CAPTOPRIL

Tabellae Captoprili

Là viên nén hay viên nén bao chứa captopril.

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 captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg captopril, thêm 5 ml ethanol 96 % (TT), lắc kỹ 5 min, lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm một vài tinh thể natri nitrat (TT) và 10 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), lắc mạnh, xuất hiện màu đỏ.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Chú ý: Đuổi khí môi trường hòa tan để giảm đến mức tối thiểu tiếp xúc của captopril với không khí và phân tích mẫu ngay.

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 20 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 205 nm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch captopril chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính hàm lượng captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{15}NO_3S$ trong captopril chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng captopril $C_9H_{15}NO_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

Captopril disulfid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký được thực hiện như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml methanol (TT) và ly tâm 15 min. Sử dụng dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch captopril disulfid chuẩn 0,0030 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 2,0.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với captopril disulfid không được lớn hơn diện tích của pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (3 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp methanol - nước - acid phosphoric (550 : 450 : 0,5).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có nồng độ captopril chuẩn 0,01 % và captopril disulfid chuẩn 0,0005 % trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml pha động, để siêu âm 15 min và ly tâm. Pha loãng 5 ml dịch trong ở trên thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trên sắc ký đồ thu được ít nhất là 2,0.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic captopril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_9H_{15}NO_3S$ của captopril chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

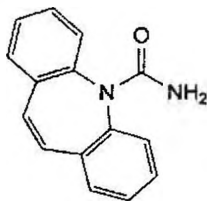
Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

12,5 mg; 25 mg.

CARBAMAZEPIN

Carbamazepinum



$C_{15}H_{12}N_2O$

P.t.l: 236,3

Carbamazepin là 5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{12}N_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình, dạng tinh thể được chấp nhận tương tự như carbamazepin chuẩn. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, hơi tan trong aceton và ethanol 96 %.

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 carbamazepin chuẩn. Đo dưới dạng đĩa, không phải xử lý mẫu trước khi đo.
B. Điểm chảy: Từ 189 °C đến 193 °C (Phụ lục 6.7).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 1,0 g chế phẩm, thêm 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT), lắc 15 min rồi lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT₁) và 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD). Dung dịch có màu đỏ. Thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD), dung dịch mất màu. Thêm 0,15 ml dung dịch đỏ methyl (TT), dung dịch có màu đỏ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Tetrahydrofuran - methanol (TT₂) - nước

(3 : 12 : 85). Thêm 0,2 ml acid formic khan (TT) và 0,5 ml triethylamin (TT) vào 1000 ml hỗn hợp trên.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong methanol (TT₂) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Siêu âm. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng hỗn hợp methanol (TT₂) - nước (50 : 50).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 7,5 mg carbamazepin chuẩn; 7,5 mg tạp chất A chuẩn của carbamazepin và 7,5 mg iminodibenzyl (TT) (tạp chất E) trong methanol (TT₂) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp methanol (TT₂) - nước (50 : 50).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 60,0 mg carbamazepin chuẩn trong methanol (TT₂) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Siêu âm. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp methanol (TT₂) - nước (50 : 50).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh nitril silica gel dùng cho sắc ký (TT₁) (10 μm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của carbamazepin.

Thời gian lưu tương đối so với carbamazepin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 3,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của carbamazepin ít nhất là 1,7.

Giới hạn:

Tạp chất A, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic carbamazepin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic carbamazepin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 10,11-dihydro-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamid (10,11-dihydrocarbamazepin).

Tạp chất B: 9-methylacridin.

Tạp chất C: (5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-ylcarbonyl)ure (N-carbamoylcarbamazepin).

Tạp chất D: 5H-dibenzo[b,f]azepin (iminostilben).

Tạp chất E: 10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin (imi-nodibenzyl),

Tạp chất F: 5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carbonyl clorid (5-cloro-carbonyliminostilben).

Tạp chất G: 10-bromo-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-carboxamid (10-bromocarbamazepin).

Clorid

Không được quá 140 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lắc kỹ 0,715 g chế phẩm với 20 ml nước, đun sôi trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 20 ml bằng nước. Lọc qua màng (cỡ lỗ lọc 0,8 µm). Pha loãng 10 ml dịch lọc thu được thành 15 ml bằng nước. Dùng dung dịch thu được làm dung dịch thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 3. Lấy 2 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (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 với dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tính độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic carbamazepin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phẩm trăm của carbamazepin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của C₁₅H₁₂N₂O trong carbamazepin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống động kinh.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CARBAMAZEPIN

Tabellae Carbamazepini

Là viên nén chứa carbamazepin.

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 carbamazepin, C₁₅H₁₂N₂O, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 220 đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 238 nm và 285 nm.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Toluene - methanol (95 : 5).

Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g carbamazepin, chiết ba lần, mỗi lần với 10 ml cloroform (TT). Tập trung các dịch chiết cloroform và lọc. Cho dịch lọc bay hơi đến khô, hòa cần thu được trong 10,0 ml cloroform (TT).

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 10 thể tích với cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch iminodibenzyl chuẩn 0,006 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch carbamazepin chuẩn 0,2 % trong cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí trong 15 min, phun dung dịch kali dicromat 0,5 % trong dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt). Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng ban ngày, hoặc dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 24 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) pha loãng thành 1000 ml với nước.

Tốc độ quay: 150 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 6 - 15 µg carbamazepin/ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 285 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng carbamazepin, C₁₅H₁₂N₂O, đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 518 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 285 nm.

Yêu cầu: Không được ít hơn 65 % (Q) lượng carbamazepin, C₁₅H₁₂N₂O, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg carbamazepin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *ethanol* 96 % (TT), làm nóng trên cách thủy 15 min, lắc liên tục, để nguội, pha loãng đến định mức với *ethanol* 96 % (TT), lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 250,0 ml với *ethanol* 96 % (TT), lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng khoảng 285 nm trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *ethanol* 96 % (TT). Tính hàm lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 490 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 285 nm.

Bảo quản

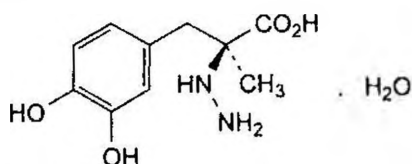
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống động kinh.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

CARBIDOPA**Carbidopum**

$C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$

Pt.L.: 244,2

Carbidopa là acid (2S)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoic monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{10}H_{14}N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc trắng ngà. Hơi tan trong methanol, khó tan trong nước, rất khó tan trong *ethanol* 96 %, thực tế không tan trong dicloromethan và diethyl ether, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của carbidopa chuẩn.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1)

Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 8,5 g/l trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung dịch acid hydrochloric 8,5 g/l trong methanol (TT). Phổ tử ngoại của dung dịch thử trong

khoảng từ 230 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở 283 nm và A (1%, 1 cm) ở cực đại 283 nm từ 135 đến 150, tính theo chế phẩm đã làm khô.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

D. Lắc mạnh khoảng 5 mg chế phẩm với 10 ml nước trong 1 min và thêm 0,3 ml dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT). Màu xanh lục đậm xuất hiện và nhanh chóng chuyển sang màu nâu đỏ.

E. Phân tán khoảng 20 mg chế phẩm trong 5 ml nước và thêm 5 ml thuốc thử Fehling (TT). Đun nóng, màu của dung dịch biến thành màu nâu sẫm và xuất hiện tủa màu đỏ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 25 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT).

Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_6 hoặc N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ $-22,5^\circ$ đến $-26,5^\circ$, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dung dịch nhôm clorid (TT) bằng cách lắc siêu âm cho đến khi tan hoàn toàn, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Methyldopa và methylcarbidopa

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 1,4 % - methanol (2 : 98).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1 mg methyldopa chuẩn và 1 mg methylcarbidopa chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg carbidopa chuẩn và 5 mg methyldopa chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh B (5 μ m).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 282 nm.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic methyldopa và carbidopa ít nhất là 4,0.

Giới hạn methyldopa và methylcarbidopa: Diện tích pic của mỗi tạp chất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích pic tương ứng của dung dịch đối chiếu (0,5%).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 6,9 % đến 7,9 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong 75 ml acid acetic khan (TT), bằng cách đun nóng nhẹ. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 22,62 mg $C_{10}H_{14}N_2O_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị Parkinson, chống loạn vận động.

Chế phẩm

Viên nén (phối hợp với levodopa).

CARBOMER

Carbomera

Carbomer là polymer có khối lượng phân tử lớn của acid acrylic liên kết chéo với alkenyl ether của đường và polyalcol, phải chứa từ 56,0 % đến 68,0 % nhóm acid carboxylic (-COOH) tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, mịn, dễ hút ẩm. Trương nở trong nước và các dung môi phân cực khác sau khi phân tán và trung hòa bằng dung dịch natri hydroxyd.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm có các dải hấp thụ chính tại $1710 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1454 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1414 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1245 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1172 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, $1115 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ và $801 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$, với dải hấp thụ mạnh nhất tại $1710 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

B. Phân tán 10 g chế phẩm trong 1 L nước, điều chỉnh pH đến 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Gel có độ nhớt cao tạo thành.

C. Thêm 2 ml dung dịch calci clorid 10 % (TT) vào 10 ml gel thu được ở phép thử B, vừa thêm vừa khuấy liên tục, ngay lập tức xuất hiện tủa trắng.

D. Thêm 0,5 ml dung dịch xanh thymol (TT) vào 10 ml dịch phân tán 1 % trong nước. Màu cam xuất hiện. Thêm 0,5 ml dung dịch đỏ cresol (TT) vào 10 ml dịch phân tán 1 % trong nước. Màu vàng xuất hiện.

Acid acrylic tự do

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat 1,361 g/l, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động B: Hỗn hợp dung dịch kali dihydrophosphat 1,361 g/l - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (50 : 50).

Dung dịch thử: Trộn 0,125 g chế phẩm với dung dịch phèn chua 2,5 % và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Đun nóng hỗn dịch thu được, đồng thời lắc, ở 50 °C trong 20 min. Sau đó lắc hỗn dịch ở nhiệt độ phòng trong 60 min. Ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 62,5 mg acid acrylic chuẩn vào dung dịch phèn chua 2,5 % và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung dịch phèn chua 2,5 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Thể tích tiêm: 20 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 - 8	100	0
8 - 9	100 → 0	0 → 100
9 - 20	0	100

Thời gian lưu của acid acrylic: khoảng 6 min.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với acid acrylic không được có diện tích lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Benzen

Xác định dung môi tồn dư (Phụ lục 10.14, hệ sắc ký A).

Dung dịch A: Hòa tan 0,100 g benzen (TT) trong dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng đến 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch thử: Cân 50,0 mg chế phẩm vào lọ đựng mẫu tiêm rồi thêm 5,0 ml nước và 1,0 ml dimethyl sulfoxid (TT).

Dung dịch đối chiếu: Cân 50,0 mg chế phẩm vào lọ đựng mẫu tiêm rồi thêm 4,0 ml nước và 1,0 ml dimethyl sulfoxid chuẩn và 1,0 ml dung dịch A.

Đậy kín các lọ bằng nút cao su phủ polytetrafluoroethylen và xiết chặt bằng chụp nhôm. Lắc các lọ để thu được dịch phân tán đồng nhất.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) áp dụng kỹ thuật tiêm pha hơi tĩnh với điều kiện như sau:

Nhiệt độ cân bằng: 80 °C.

Thời gian cân bằng: 60 min.

Nhiệt độ đường dẫn mẫu: 90 °C.

Tiêm 1 ml pha khí của dung dịch thử và 1 ml pha khí của dung dịch đối chiếu (mỗi mẫu tiêm lặp lại 3 lần).

Tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của hiệu diện tích pic của chất phân tích trên sắc đồ tương ứng của dung dịch đối chiếu và dung dịch thử từ 3 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 15 %.

Giới hạn: Diện tích pic trung bình của benzen trên sắc đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic trung bình của benzen trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (2 phần triệu).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 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 3,0 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 1,000 g chế phẩm; trong chân không ở 80 °C trong 60 min.

Tro sulfat

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Định lượng

Thêm từ từ 50 ml *nước* vào 0,120 g chế phẩm đồng thời khuấy và đun nóng ở 60 °C trong 15 min. Ngưng đun, thêm 150 ml *nước* và tiếp tục khuấy trong 30 min. Thêm 2 g *kali clorid (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,2 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 N (CĐ)* tương đương với 9,0 mg nhóm acid carboxylic (-COOH).

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính sau có thể liên quan đến việc sử dụng carbomer làm chất tăng độ nhớt và tạo gel:

Độ nhớt biểu kiến

Phụ lục 6.3, phương pháp III.

Độ nhớt biểu kiến danh định thông thường từ 300 mPa.s đến 115 000 mPa.s. Với các chế phẩm có độ nhớt biểu kiến danh định từ 20 000 mPa.s trở lên thì độ nhớt biểu kiến thông thường bằng 70 % đến 130 % giá trị danh định, còn với các chế phẩm có độ nhớt biểu kiến danh định nhỏ hơn 20 000 mPa.s thì độ nhớt biểu kiến thông thường bằng 50 % đến 150 % giá trị danh định.

Làm khô chế phẩm trong chân không ở 80 °C trong 1 h. Thêm cẩn thận 2,50 g chế phẩm đã làm khô vào 500 ml *nước* đựng trong cốc 1000 ml đồng thời khuấy liên tục ở tốc độ (1000 ± 50) r/min với trục que khuấy nghiêng 60° so với thành cốc (thêm chế phẩm với tốc độ hằng định trong vòng 45 s đến 90 s để tránh vón cục). Tiếp tục khuấy ở tốc độ (1000 ± 50) r/min trong 15 min. Gỡ bỏ que khuấy và đặt cốc có chứa dịch phân tán trong bể ổn nhiệt ở (25 ± 1) °C trong 30 min. Nhúng que khuấy vào dịch phân tán tới độ sâu cần thiết để đảm bảo bọt khí không xâm nhập rồi khuấy ở tốc độ (300 ± 25) r/min, sử dụng hệ thống điện cực thủy tinh-calomel để chuẩn độ tới pH 7,3 đến 7,8 bằng cách thêm *dung dịch natri hydroxyd 18 %* vào dưới bề mặt của dịch, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo thế (Phụ lục 10.2). Tổng thể tích *dung dịch natri hydroxyd 18 %* sử dụng khoảng 6,2 ml. Để yên dịch phân tán từ 2 min đến 3 min trước khi đo pH lần cuối. Nếu giá trị pH vượt quá 7,8, thì phải loại bỏ và chuẩn bị lại dịch phân tán khác với thể tích *dung dịch natri hydroxyd 18 %* sử dụng ít hơn. Đặt dịch đã trung hòa trở lại bể ổn nhiệt cách thủy ở (25 ± 1) °C trong 1 h rồi ngay lập tức xác định độ nhớt để tránh sự thay đổi nhỏ độ nhớt của hệ (xuất hiện khoảng 75 min sau khi trung hòa). Xác định độ nhớt sử dụng nhớt kế quay với tốc độ quay 20 r/min và sử dụng trục quay phù hợp với độ nhớt biểu kiến dự kiến.

Nhóm acid carboxylic

Xem phần Định lượng.

CARMELOSE CALCI

Carmelosum calcicum

Carmelose calci là muối calci của cellulose được *O*-carboxymethylat hóa một phần.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc trắng hơi vàng nhạt, dễ hút ẩm sau khi làm khô.

Thực tế không tan trong acetone, ethanol 96 % và toluen. Trương nở trong nước tạo thành hỗn dịch.

Định tính

A. Lắc kỹ 0,1 g chế phẩm với 10 ml *nước*. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và để yên trong 10 min (dung dịch A). Pha loãng 1 ml dung dịch A thành 5 ml bằng *nước*. Lấy 0,05 ml dung dịch thu được, thêm vào 0,5 ml dung dịch *muối natri của acid cromotropic (TT)*

0,05 % trong dung dịch *acid sulfuric* (TT) 75 % (kl/kl) và đun nóng trên cách thủy trong 10 min. Xuất hiện màu tím đỏ.

B. Lắc 5 ml dung dịch A thu được trong phép thử A với 10 ml *aceton* (TT). Xuất hiện tủa bông màu trắng.

C. Lắc 5 ml dung dịch A thu được trong phép thử A với 1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT). Tủa bông màu nâu tạo thành.

D. Nung 1 g chế phẩm và hòa tan cần trong hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic* (TT) và 10 ml nước. Lọc (nếu cần), đun sôi dịch lọc trong vài phút. Để nguội và trung hòa bằng dung dịch amoniac loãng (TT). Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của calci (Phụ lục 8.1).

Giới hạn kiềm

Lắc kỹ 1,0 g chế phẩm với 50 ml nước không có carbon dioxyl (TT) và thêm 0,05 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Không được xuất hiện màu đỏ.

Clorid

Không được quá 0,36 % (Phụ lục 9.4.5).

Dung dịch S: Lắc 1,0 g chế phẩm với 50 ml nước cất, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng nước cất.

Đun trên cách thủy 28 ml dung dịch S với 10 ml dung dịch *acid nitric* loãng (TT) cho tới khi tủa bông được tạo thành. Để nguội, ly tâm tách lấy dịch ở trên. Rửa tủa 3 lần bằng cách ly tâm, mỗi lần với 10 ml nước. Gộp dịch ly tâm, dịch rửa và pha loãng thành 100 ml bằng nước. Lấy 25 ml dung dịch thu được, thêm 6 ml dung dịch *acid nitric* loãng (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng nước. Pha loãng 10 ml dung dịch thu được thành 15 ml bằng nước để tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 1 % (Phụ lục 9.4.14).

Đun trên cách thủy 20 ml dung dịch S với 1 ml *acid hydrochloric* (TT) cho tới khi xuất hiện tủa bông. Để nguội, ly tâm tách lấy dịch ở trên. Rửa tủa 3 lần bằng cách ly tâm, mỗi lần với 10 ml nước. Gộp dịch ly tâm, dịch rửa và pha loãng thành 100 ml bằng nước cất. Lấy 25 ml dung dịch thu được, thêm 1 ml dung dịch *acid hydrochloric* loãng (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng nước cất để tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4.

Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

Từ 10,0 % đến 20,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm, nung trong chén platin.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Tá dược.

Thuốc nhuận tràng.

CARMELOSE NATRI

Carmellosum natrium

Carmelose natri (natri carboxymethylcellulose) là muối natri của cellulose được O-carboxymethylat hóa một phần, có chứa từ 6,5 % đến 10,8 % natri (Na), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột hoặc hạt màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm sau khi làm khô.

Thực tế không tan trong aceton, ethanol và toluen. Dễ phân tán trong nước tạo thành dung dịch keo.

Định tính

Dung dịch S: Cân chính xác khoảng 1,0 g chế phẩm đã làm khô, rắc từ từ vào 90 ml nước không có carbon dioxyl (TT) ở nhiệt độ từ 40 °C đến 50 °C, khuấy mạnh. Tiếp tục khuấy cho tới khi thu được dung dịch keo, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng nước không có carbon dioxyl (TT).

A. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml dung dịch đồng sulfat 10 % (TT). Xuất hiện tủa bông màu xanh.

B. Đun sôi 5 ml dung dịch S trong vài phút. Không được có tủa tạo thành.

C. Dung dịch thu được trong phép thử Kim loại nặng cho các phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu III (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ nhớt biểu kiến

Từ 75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3)

Vừa khuấy vừa cho một lượng chính xác bột tương ứng với 2,00 g chế phẩm đã làm khô vào 50 ml nước đã được làm nóng đến 90 °C. Để nguội, pha loãng thành 100,0 ml bằng nước, khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 20 °C và tốc độ trượt là 10 s⁻¹. Nếu không thể đạt được tốc độ trượt chính xác là 10 s⁻¹ thì dùng một tốc độ hơi lớn hơn, một tốc độ hơi nhỏ hơn và dùng phép nội suy. Đối với sản phẩm có độ nhớt thấp, dùng một lượng chế phẩm cần thiết để chuẩn bị dung dịch có nồng độ ghi trên nhãn.

Natri glycolat

Không được quá 0,4 %.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 0,500 g chế phẩm đã làm khô vào một cốc thủy tinh, thêm 5 ml *acid acetic* (TT) và 5 ml *nước*. Khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn (khoảng 30 min). Thêm 80 ml *aceton* (TT) và 2 g *natri clorid* (TT). Lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng *aceton* (TT), rửa cốc và giấy lọc với *aceton* (TT), pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Để yên 24 h không được lắc. Dùng lớp chất lỏng trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,310 g *acid glycolic* (TT) (đã được làm khan trước bằng phosphor pentoxyd trong chân không) vào *nước* trong bình định mức, thêm *nước* vừa đủ 1000,0 ml. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *acid acetic* (TT) và để yên trong 30 min. Thêm 80 ml *aceton* (TT) và 2 g *natri clorid* (TT), pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton* (TT).

Lấy riêng biệt 2,0 ml dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, cho vào bình định mức dung tích 25 ml. Đun nóng trên cách thủy để loại *aceton*. Để nguội tới nhiệt độ phòng và thêm 5,0 ml *dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen* (TT) vào mỗi bình. Lắc và thêm 15,0 ml *dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen* (TT). Đậy bình bằng giấy nhôm và đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước và pha loãng thành 25,0 ml với *acid sulfuric* (TT). Trong vòng 10 min, lấy 10,0 ml mỗi dung dịch vào ống nghiệm có đáy bằng. Khi so màu, quan sát dọc theo trục ống nghiệm. Màu của dung dịch thử không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu.

Clorid

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.4.5)

Lấy 2 ml dung dịch S, pha loãng thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy cân thu được từ phép thử tro sulfat, thêm 1 ml *acid hydrocloric* (TT) và bốc hơi trên cách thủy.

Hòa cân trong 20 ml *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Từ 20,0 % đến 33,3 %, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 9.9, phương pháp 2). Giới hạn này tương ứng với hàm lượng natri (Na) từ 6,5 % đến 10,8 %.

Dùng 1,0 g chế phẩm tinh theo chế phẩm đã làm khô, trộn với một hỗn hợp đồng thể tích *acid sulfuric* (TT) và *nước*.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Nhãn

Trên nhãn ghi độ nhớt biểu kiến tính theo milipascal giây của dung dịch 20 g/L.

Đối với sản phẩm có độ nhớt thấp, trên nhãn cần ghi nồng độ dung dịch được dùng để xác định độ nhớt và độ nhớt tính theo milipascal giây.

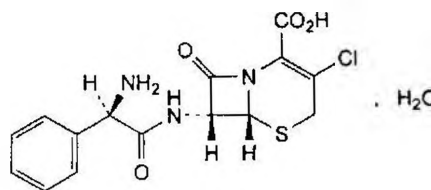
Loại thuốc

Tá dược.

Thuốc nhuận tràng.

CEFACLOR

Cefaclorum



$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S \cdot H_2O$

P.t.l: 385,8

Cefaclor là acid (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic monohydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc hơi vàng. Khó tan trong nước, thực tế không tan trong methanol và trong methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefaclor chuẩn.

pH

Lắc 0,250 g chế phẩm với *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của hỗn dịch thu được phải từ 3,0 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +101° đến +111°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 %* (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 A: *Dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %* (TT) được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động B: Trộn đều 450 ml *acetonitril* (TT) và 550 ml *pha động A*.

Dung môi pha mẫu: *Dung dịch natri dihydrophosphat 0,27 %* (TT) được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT). **Dung dịch thử:** Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg cefaclor chuẩn và 5,0 mg delta-3-cefaclor chuẩn (tạp chất D) trong 100,0 ml dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 30	95 → 75	5 → 25
30 - 45	75 → 0	25 → 100
45 - 55	0	100

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của cefaclor với pic của tạp chất D ít nhất là 2,0; hệ số đối xứng của pic cefaclor không quá 1,2. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của *acetonitril* (TT) trong pha động.

Giới hạn:

Các tạp chất: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*R*)-2-amino-2-phenylacetic (phenylglycin).

Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2*S*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (2*R*,6*R*,7*R*)- và (2*S*,6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxylic (delta-3-cefaclor).

Tạp chất E: Acid 2-[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-2-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2-yl)acetic.

Tạp chất F: 3-phenylpyrazin-2-ol.

Tạp chất G: Acid (2*R*,6*R*,7*R*)- và (2*S*,6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-carboxylic (isocefalexin).

Tạp chất H: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*N*-phenylglycyl cefaclor).

Kim loại nặng

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 3 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

3,0 % đến 6,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0.200 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1 g *natri pentansulfonat* (TT) trong hỗn hợp gồm 780 ml nước và 10 ml *triethylamin* (TT). Thêm 220 ml *methanol* (TT) vào hỗn hợp trên và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 15,0 mg cefaclor chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 3,0 mg cefaclor chuẩn và 3,0 mg delta-3-cefaclor chuẩn (tạp chất D) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2): Độ phân giải giữa pic của cefaclor với pic của tạp chất D ít nhất là 2,5. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của *methanol* trong pha động để đạt độ phân giải theo yêu cầu. Hệ số đối xứng của pic cefaclor lớn nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor thu được từ sáu lần tiêm không quá 1,0 %.

Tính hàm lượng của cefaclor trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefaclor chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFACLOR

Pulveres Cefaclori ad suspensionum peroralem

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefaclor. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch...

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefaclor khan, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột thuốc khô toí, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,3 g cefaclor khan với 100 ml nước, lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thu được ở dải sóng 190 nm đến 310 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở 264 nm (Phụ lục 4.1).

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

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

pH

Từ 2,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng hỗn dịch pha theo hướng dẫn ghi trên nhãn để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 % được điều chỉnh về pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Acetonitril - pha động A (45 : 55).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,27 % (TT) đã được điều chỉnh tới pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha các dung dịch sau trước khi dùng.

Dung dịch thử: Cân một lượng bột thuốc hoặc một lượng hỗn dịch tạo thành pha như quy định trên nhãn tương ứng với 0,25 g cefaclor khan. Thêm 200 ml dung môi pha mẫu và lắc, pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefaclor chuẩn 0,001 %.

Dung dịch phân giải: Hỗn hợp dung dịch chứa cefaclor chuẩn có nồng độ 0,0025 % và delta-3-cefaclor chuẩn có nồng độ 0,005 %.

Dung dịch giả được (thực hiện khi có đủ điều kiện): Cân một lượng hỗn hợp tá dược (tỷ lệ thành phần như trong chế phẩm) tương ứng với lượng được trộn cùng 0,25 g cefaclor khan. Thêm 200 ml dung môi pha mẫu và lắc, pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với hỗn hợp pha động A - pha động B (95 : 5) trong ít nhất 15 min.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu, dung dịch phân giải và dung dịch giả được (nếu có).

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 30	95 → 75	5 → 25	Tuyến tính
30 - 45	75 → 0	25 → 100	Tuyến tính
45 - 55	0	100	Đẳng dòng
55 - 70	0 → 95	100 → 5	Cân bằng lại cột

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic cefaclor và delta-3-cefaclor không nhỏ hơn 2,0; nếu cần điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:

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

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ đạt được của dung dịch đối chiếu (3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1%) và các pic tương ứng với các pic xuất hiện trên sắc ký đồ của dung dịch giả được.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,0 g natri pentansulfonat (TT) trong hỗn hợp gồm 780 ml nước và 10 ml triethylamin (TT), điều chỉnh pH đến 2,5 bằng acid phosphoric (TT), thêm 220 ml methanol (TT) và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg trong 1 ml. Siêu âm để hòa tan, nếu cần, tránh không làm nóng dung dịch.

Dung dịch thử: Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, cân chính xác một lượng bột thuốc sau khi xác định độ đồng đều khối lượng; đối với chế phẩm đóng gói đa liều, cân chính xác một lượng hỗn dịch tạo thành, pha như quy định trên nhãn tương ứng với khoảng 60 mg cefaclor khan vào bình định mức 200 ml, thêm khoảng 150 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, tránh không làm nóng dung dịch. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefaclor chuẩn và delta-3-cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,3 mg/ml mỗi chất.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefaclor và delta-3-cefaclor lần lượt là 0,8 và 1,0; độ phân giải giữa hai pic cefaclor và delta-3-cefaclor không nhỏ hơn 2,5; hệ số đối xứng của pic cefaclor không lớn hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Từ diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ của cefaclor chuẩn và khối lượng riêng của hỗn dịch (đối với dạng đóng gói đa liều, xác định theo phụ lục 6.5), tính hàm lượng cefaclor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, có trong chế phẩm.

Bảo quản

Thuốc bột được bảo quản trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Hỗn dịch đa liều sau khi pha được bảo quản trong khoảng thời gian và ở nhiệt độ như hướng dẫn trên nhãn.

Nhãn

Nhãn cần qui định cách pha bột thuốc thành hỗn dịch và ghi lượng tương ứng cefaclor ($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$) có trong một đơn vị thể tích hỗn dịch tạo thành (đối với dạng đóng gói đa liều).

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

Chế phẩm đơn liều: 125 mg; 250 mg.

Chế phẩm đa liều: 125 mg/5 ml; 250 mg/5 ml.

NANG CEFACLOR**Capsulae Cefaclori**

Là nang cứng chứa cefaclor.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefaclor khan, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,3 g cefaclor khan với 100 ml nước, lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ của dung dịch thu được ở dải sóng 190 nm đến 310 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở 264 nm (Phụ lục 4.1).

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

Nước

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột thuốc trong nang.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cách khuấy.

Môi trường hòa tan: 900ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc với nước (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ cefaclor khan 0,025 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 264 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cefaclor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cefaclor chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefaclor khan, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,0 g natri pentansulfonat (TT) trong hỗn hợp gồm 780 ml nước và 10 ml triethylamin (TT), điều chỉnh pH về $2,5 \pm 0,1$ bằng acid phosphoric (TT), thêm 220 ml methanol (TT) và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg trong 1 ml. Siêu âm để hòa tan, nếu cần, tránh không làm nóng dung dịch.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 15 mg cefaclor khan vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, tránh không làm nóng dung dịch. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefaclor chuẩn và delta-3-cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,3 mg/ml mỗi chất.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefaclor và delta-3-cefaclor lần lượt là 0,8 và 1,0; độ phân giải giữa hai pic cefaclor và delta-3-cefaclor không nhỏ hơn 2,5; hệ số đối xứng của pic cefaclor không lớn hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefaclor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của cefaclor thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ trong cefaclor chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

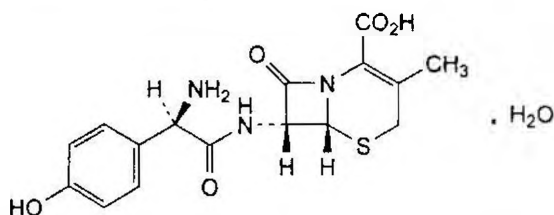
Thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

CEFADROXIL MONOHYDRAT

Cefadroxilum monohydricum



$C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$

P.t.l: 381,4

Cefadroxil là acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic monohydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefadroxil chuẩn.

pH

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Lắc 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +165° đến +178°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT).

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg D-α-(4-hydroxyphenyl)glycin chuẩn (tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg acid 7-amino-desacetoxycephalosporanic chuẩn (tạp chất B) trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₃) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg dimethylformamid (TT) và 10 mg dimethylacetamid (TT) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 25,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh spherical octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 1	98	2
1 - 20	98 → 70	2 → 30

Thời gian lưu tương đối so với cefadroxil (thời gian lưu khoảng 6 min): Dimethylformamid khoảng 0,4; dimethylacetamid khoảng 0,75.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của tạp chất B ít nhất là 5,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic thứ 2.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic thứ nhất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic thứ 2 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic thứ 2 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic thứ 2 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %). Bỏ qua pic của dimethylformamid và dimethylacetamid.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetic.

Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ADCA).

Tạp chất C: Acid (2*R*,5*RS*)-2-[(*R*)-[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]carboxymethyl]-5-methyl-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-4-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2*S*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (L-cefadroxil).

Tạp chất E: (6*RS*)-3-(aminomethylen)-6-(4-hydroxyphenyl)piperazin-2,5-dion.

Tạp chất F: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-2-[(2*RS*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất G: 3-hydroxy-4-methylthiophen-2(5*H*)-on.

Tạp chất H: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ADCA pivalamid).

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước

Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,272 % (4 : 96).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefadroxil chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5 mg cefadroxil chuẩn và 50 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2), độ phân giải giữa pic của cefadroxil với pic của amoxicilin ít nhất là 5,0.

Tiêm dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1).

Tính hàm lượng cefadroxil trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của cefadroxil trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng C₁₆H₁₇N₃O₅S trong cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Nang, hỗn dịch uống.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFADROXIL

Pulveres Cefadroxili ad suspensionum peroralem

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefadroxil. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefadroxil khan, C₁₆H₁₇N₃O₅S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột khô toi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel dày 0,25 mm, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan và tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong acetone có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefadroxil chuẩn 0,2 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT) (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Độ mịn

Thuốc bột phải đạt độ mịn của Bột mịn (Phụ lục 3.5).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g bột thuốc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT).

Pha động: Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0 (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc (thu được từ phép thử Đồng đều khối lượng) tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm).

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:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: Hệ số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không quá 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, có trong chế phẩm từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Đặt nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

NANG CEFADROXIL

Capsulae Cefadroxili

Là nang cứng chứa cefadroxil monohydrat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefadroxil khan, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bàn mỏng: Silica gel dày 0,25 mm, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bàn mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan và tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bàn mỏng, sau đó lấy bàn mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong acetone có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefadroxil chuẩn 0,2 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bàn mỏng 20 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bàn mỏng. Lấy bàn mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bàn mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bàn mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT) (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bàn mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Nước

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột thuốc trong nang.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với nước (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so sánh với dung dịch cefadroxil chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT).

Pha động: Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0 (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân thuốc trong từng nang của 20 nang, tính khối lượng trung bình, trộn đều, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm).

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:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: Hệ số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không quá 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, có trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

VIÊN NÉN CEFADROXIL

Tabellae Cefadroxili

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa cefadroxil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận

"Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefadroxil khan, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, từ 90,0 % 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 dày 0,25 mm, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan và tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong acetone có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefadroxil chuẩn 0,2 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT) (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Nước

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột viên.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với nước (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so sánh với dung dịch cefadroxil chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT).

Pha động: Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0 (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có), tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm).

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:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: Hệ số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không quá 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefadroxil, C₁₆H₁₇N₃O₅S, có trong viên từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

Trong vi nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

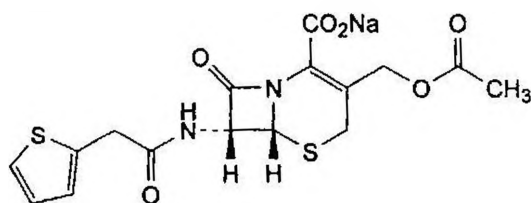
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

500 mg, 1 g.

CEFALOTIN NATRI

Cefalotinum natrium



C₁₆H₁₅N₂NaO₆S₂

P.t.l.: 418,4

Cefalotin natri là natri (6R,7R)-3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-7-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % C₁₆H₁₅N₂NaO₆S₂, tính theo chế phẩm khan. Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol khan.

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 cefalotin natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi (Dung dịch S).

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 450 nm (Phụ lục 4.1) không lớn hơn 0,20.

pH

pH của dung dịch S từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng từ +124° đến +134°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,742g dikali hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH đến 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động A: Acetonitril (TT) - dung dịch A (3 : 97).

Pha động B: Acetonitril (TT) - dung dịch A (40 : 60).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:

Dung dịch thử (1): Hòa tan 75,0 mg chế phẩm trong nước 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 nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 75,0 mg cefalotin natri chuẩn trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg tạp chất B chuẩn của cefalotin dùng để định tính trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Trộn đều 1 ml dung dịch thử (1), 1 ml dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT) và 8 ml nước. Đun nóng ở 60 °C trong 12 min và làm nguội đến nhiệt độ phòng bằng nước đá. Tiêm ngay sau khi pha.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký 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: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% t/t)	Pha động B (% t/t)
0 - 30	100 → 0	0 → 100
30 - 35	0	100

Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (3) và dung dịch phân giải.

Thời gian lưu tương đối so với cefalotin (thời gian lưu khoảng 26 min) của tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,88; tạp chất A khoảng 0,96.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa tạp chất D và cefalotin không nhỏ hơn 7,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), diện tích pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Diện tích pic tương ứng với tạp chất D không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Các tạp chất khác: Mỗi tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-3-methyl-8-oxo-7-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (deacetoxycefalotin).

Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-3-(hydroxymethyl-8-oxo-7-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (deacetylcefalotin).

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ACA).

Tạp chất D: (5*aR*,6*R*)-6-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5*a*,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-1,7(4*H*)-dion (cefalotin lacton).

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5% (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,13 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

Dung dịch B: Hòa tan 6,967 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động: Acetonitril - Dung dịch B (14 : 86).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của cefalotin (thời gian lưu của cefalotin natri khoảng 10 min).

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng cefalotin natri, C₁₆H₁₅N₂NaO₆S₂, từ diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng C₁₆H₁₅N₂NaO₆S₂ của cefalotin natri chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

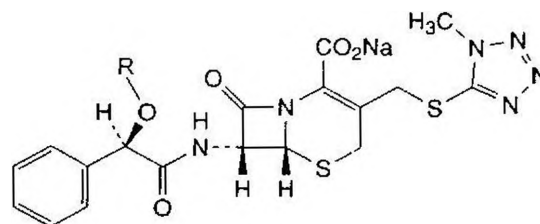
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha tiêm.

CEFAMANDOL NAFAT

Cefamandoli nafas



Thành phần	R	Công thức phân tử	P.t.l
Cefamandol nafat	CHO	C ₁₉ H ₁₇ N ₆ NaO ₆ S ₂	512,5
Cefamandol natri	H	C ₁₈ H ₁₇ N ₆ NaO ₅ S ₂	484,5

C₁₉H₁₇N₆NaO₆S₂

P.t.l.: 512,5

Cefamandol natri là hỗn hợp muối natri (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-[[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulphonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat và natri (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-hydroxy-2-phenylacetyl]amino]-3-[[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl) sulphonyl] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat (cefamandol natri) với natri carbonat.

Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Hàm lượng

Cefamandol natri, $C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$, phải từ 93,0 % đến 102,0 % (tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat) tổng hàm lượng cefamandol natri và cefamandol natri tính theo cefamandol natri;

Cefamandol natri, $C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$, không được quá 10,0 % (tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat);

Natri carbonat, Na_2CO_3 , từ 4,8 % đến 6,4 %.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, hơi tan trong methanol.

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 cefamandol natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi (Dung dịch S).

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở 475 nm (Phụ lục 4.1) không lớn hơn 0,03.

pH

pH của dung dịch S từ 6,0 đến 8,0, đo sau khi pha 30 min (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -35,0° đến -45°, (Phụ lục 6.4, tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat)

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong dung dịch đệm acetat pH 4,7 (TT_I) và pha loãng tới 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch triethylamin phosphat: Hòa tan 2,0 g natri pentansulfonat (TT) trong 350 ml nước, thêm vào 40 ml triethylamin (TT), chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 700 ml bằng nước.

Pha động A: Dung dịch triethylamin phosphat - nước (1 : 2).

Pha động B: Dung dịch triethylamin phosphat - methanol - acetonitril (1 : 1 : 1).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:

Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp gồm 18 thể tích acetonitril (TT) và 75 thể tích dung dịch triethylamin (TT) 10 % (tt/tt) được chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng tới 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với hỗn hợp dung môi.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 10 ml với hỗn hợp dung môi sau đó đun nóng ở 60 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 1	100	0
1 - 35	100 → 0	0 → 100

Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dung dịch phân giải.

Thời gian lưu tương đối của cefamandol so với cefamandol natri (thời gian lưu khoảng 24 min) khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa cefamandol và cefamandol natri không nhỏ hơn 5,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, từng tạp chất, mỗi tạp có diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (acid formylmandeloyl-7-amino-desacetoxy-cephalosporanic).

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-(acetyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-[[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulphonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (O-acetyl-cefamandol).

Tạp chất D: 1-methyl-1*H*-tetrazol-5-thiol.

Tạp chất E: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-[[acetyloxy)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (formylmandeloyl-7-ACA).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,3 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,15 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Cefamandol nafat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 25 thể tích acetonitril (TT) và 75 thể tích dung dịch triethylamin (TT) 10 % (t/t) được chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg cefamandol nafat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 10 ml với pha động sau đó đun nóng ở 60 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được độ phân giải giữa hai pic chính không nhỏ hơn 7,0.

Độ lệch chuẩn tương đối không lớn hơn 0,8 %, xác định trên các lần tiêm lặp lại của ít nhất 3 dung dịch chuẩn mới pha.

Tiêm dung dịch chuẩn và dung dịch thử, từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng của cefamandol nafat chuẩn, tính hàm lượng phần trăm cefamandol nafat ($C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$) trên tổng hàm lượng của cefamandol nafat và cefamandol natri (được tính theo cefamandol nafat).

1 mg cefamandol natri tương đương với 1,0578 mg cefamandol nafat.

Natri carbonat

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 50 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 5,3 mg Na_2CO_3 .

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

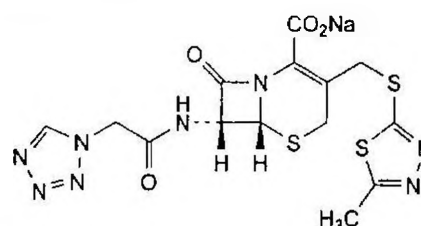
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha tiêm.

CEFAZOLIN NATRI

Cefazolinum natrium



$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$

P.t.l: 476,5

Cefazolin natri là natri (6R,7R)-3-[[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulphonyl]-methyl]-8-oxo-7-[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, rất dễ hút ẩm. Đa hình.

Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 0,5 ml acid acetic loãng (TT), khuấy đều và để yên trong nước đá 10 min. Lọc lấy tủa và rửa tủa với 1 ml đến 2 ml nước. Hòa tan tủa trong hỗn hợp nước - aceton (1 : 9). Bay hơi dung môi đến gần, sau đó sấy gần ở 60 °C trong 30 min.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefazolin chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm không lớn hơn 0,15.

pH

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -15° đến -24°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT). Đo độ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm. Dung dịch phải có cực đại hấp thụ tại bước sóng 272 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ phải từ 260 đến 300 (tính theo chế phẩm khan).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 14,54 g dinatri hydrophosphat (TT) và 3,53 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 % (TT). Để yên 15 min đến 30 min. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 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	98	2
2 - 4	98 → 85	2 → 15
4 - 10	85 → 60	15 → 40
10 - 11,5	60 → 35	40 → 65
11,5 - 12	35	65
12 - 15	35 → 98	65 → 2
15 - 21	98	2

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cefazolin với pic của tạp chất L ít nhất là 2,0 (Hình 1).

Giới hạn:

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6R,7R)-7-amino-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (6R,7R)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất C: Acid (6R,7R)-3-methyl-8-oxo-7-[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (6R,7R)-3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-7-[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất E: 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (MMTD).

Tạp chất G: (5aR,6R)-6-[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5a,6-dihydro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-1,7(4H)-dion.

Tạp chất H: Acid (6R,7R)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ACA).

Tạp chất I: Acid 2-[carboxy[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]methyl]-5-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-4-carboxylic (acid cefazoloic).

Tạp chất J: Acid 2-[carboxy[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]methyl]-5-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazine-4-carboxylic (Acid hydrolysed cefazoloic).

Tạp chất K: (6R,7R)-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-7-[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxamid (cefazolinamid).

Tạp chất L: Acid (6R,7S)-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-7-[(1H-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,15 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat (10 : 90).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 2,77 g dinatri hydrophosphat (TT) và 1,86 g acid citric (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefazolin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5,0 mg cefuroxim natri chuẩn trong 10,0 ml dung dịch chuẩn (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2), độ phân giải giữa pic của cefazolin với pic của cefuroxim ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1).

Tính hàm lượng của cefazolin dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefazolin trong cefazolin chuẩn.

Hàm lượng phần trăm của cefazolin natri trong chế phẩm bằng hàm lượng phần trăm của cefazolin nhân với 1,048.

Bảo quản

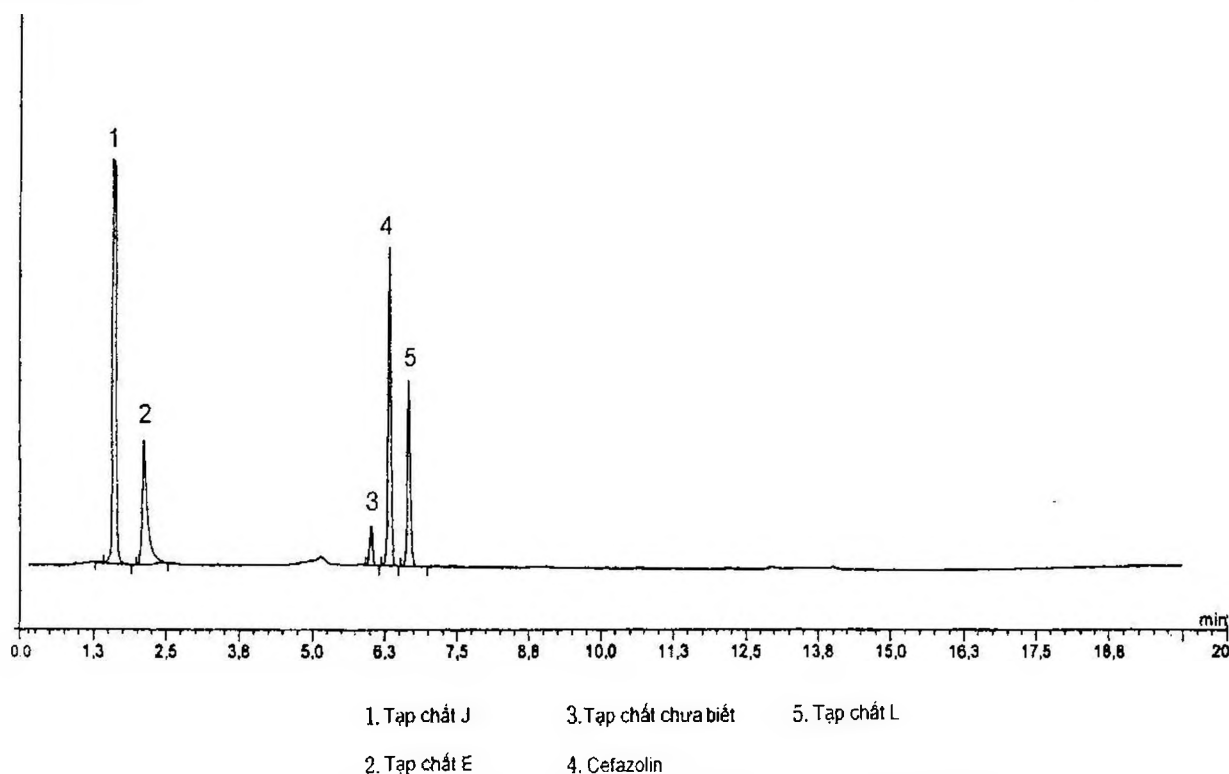
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu là chế phẩm vô khuẩn phải bảo quản trong đồ đựng vô trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, dung dịch nhỏ mắt.



Hình 1: Sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) của phép thử Tạp chất liên quan.

BỘT PHA TIÊM CEFAZOLIN***Cefazolini pulvis ad injectionem***

Bột pha tiêm cefazolin là bột kết tinh vô khuẩn của cefazolin natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, phải đạt từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Tinh thể hoặc bột kết tinh màu trắng ngà.

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 cefazolin natri trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Chế phẩm phải có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

pH của dung dịch chế phẩm 10,0 % trong nước không có carbon dioxide (TT) từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch chế phẩm 10,0 % trong nước không có carbon dioxide (TT) phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch trên ở bước sóng 430 nm không quá 0,15 (Phụ lục 4.1).

Nước

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột thuốc.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - aceton - ethyl acetat (10 : 10 : 20 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng thích hợp chế phẩm trong nước để được dung dịch có nồng độ cefazolin 5,0 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 25 thể tích với nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích với nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 50 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng trong luồng khí nitrogen. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Tiếp tục đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi iod cho tới khi các vết xuất hiện rõ nhất và quan sát. Trên sắc ký đồ, quan sát

bằng cả hai cách, bất kỳ một vết phụ nào của dung dịch thử đều không được đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (1) (4 %) và không được có quá một vết đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành theo Phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2). Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ cefazolin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 1,5 EU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch có chứa dinatri hydrophosphat khan 0,277 % và acid citric 0,186 % (10 : 90).

Dung dịch thử: Cân chính xác và hòa tan một lượng chế phẩm trong nước để được dung dịch có nồng độ cefazolin khoảng 0,1 %.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cefazolin natri chuẩn 0,1 % trong nước.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa cefazolin natri chuẩn 0,01 % và cefuroxim natri chuẩn 0,005 % trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5µm đến 10 µm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic đạt ít nhất 50 % chiều cao thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic của cefazolin và cefuroxim không nhỏ hơn 2,0. Điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động để đạt yêu cầu trên, nếu cần.

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

Tính hàm lượng cefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, và hàm lượng $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, của cefazolin natri chuẩn.

Bảo quản

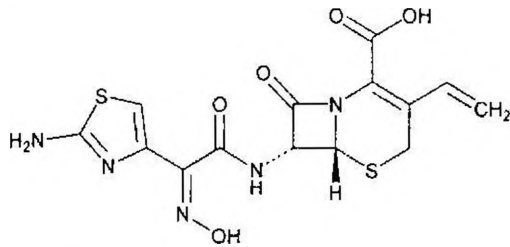
Để ở nơi khô, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg, 1000 mg.

CEFDINIR*Cefdinirum* $C_{14}H_{13}N_3O_5S_2$

P.t.l: 395,41

Cefdinir là acid (6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetyl]amino-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic, phải chứa từ 940 µg/mg đến 1030 µg/mg $C_{14}H_{13}N_3O_5S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng đến vàng nhạt.

Thực tế không tan trong nước, trong ethanol 96 % và trong diethylether. Hơi tan trong dung dịch đệm phosphat hỗn hợp 0,1 M pH 7,0.

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 cefdinir chuẩn.

B. 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 chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ -61° đến -67°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong dung dịch đệm trong phần Định lượng và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Nước

Không được quá 2,0 %.

Dùng hỗn hợp formamid - methanol (2 : 1) làm dung môi pha mẫu.

Tro sulfat

Không được quá 0,20 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch A, dung dịch B, dung dịch C, dung dịch D và dung dịch đệm chuẩn bị như mô tả trong phần Định lượng.

Pha động E: Thêm 0,4 ml dung dịch D vào 1000 ml dung dịch C.

Pha động F: Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D (300 : 200 : 500 : 0,4).

Dung dịch thử gốc: Hòa tan 200,0 mg chế phẩm trong dung

dịch đệm và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc với dung dịch C để được dung dịch có chứa cefdinir 1,5 mg/ml. Dung dịch này chỉ pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử với dung dịch C để được dung dịch có chứa cefdinir 15 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) với dung dịch C để được dung dịch có chứa cefdinir 1,5 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch có chứa 1,5 mg/ml cefdinir chuẩn và 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch C (ban đầu có thể hòa tan trong dung dịch đệm nhưng dung dịch đệm chỉ được chiếm 15 % trong thể tích cuối cùng).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động E (% tt/tt)	Pha động F (% tt/tt)
0	95	5
2	95	5
22	75	25
32	50	50
37	50	50
38	95	5
58	95	5

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,8 lần thời gian lưu của cefdinir.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tạp chất A cho 4 pic: pic 1 và pic 2 rửa giải trước pic cefdinir, pic 3 và pic 4 rửa giải sau pic cefdinir; hệ số phân giải giữa pic cefdinir và pic thứ 3 của tạp chất A ít nhất là 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (3) không lớn hơn 2,0 %.

Tỷ số đáp ứng của diện tích pic cefdinir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) từ 7 % đến 13 % so với diện tích pic cefdinir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Hàm lượng của mỗi tạp riêng được đánh giá dựa trên diện tích pic của từng tạp so với tổng diện tích tất cả các pic trên sắc ký đồ dung dịch thử.

Thời gian lưu tương đối và giới hạn của từng tạp chất thể hiện ở bảng sau

Tên tạp	Thời gian lưu tương đối	Giới hạn, không lớn hơn (%)
Thiazolylacetyl glycin oxima	0,10	0,5
Thiazolylacetyl glycin oxim acetal ^b	0,12	0,5
3-Methyl cefdinir ^c	0,74	0,7
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton a) ^{d,e}	0,85	
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton b) ^{d,e}	0,93	0,7
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton c) ^{d,e}	1,11	
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton d) ^{d,e}	1,14	
Cefdinir lacton ^f	1,22	0,5
Cefdinir isoxazol analogs	1,36	0,5
E-Cefdinir ^h	1,51	0,7
Cefdinir decarboxy mở vòng lacton a ^j	1,61	0,5
Cefdinir decarboxy mở vòng lacton b ^j	1,64	
Tạp chất khác	—	0,2
Tổng tạp chất	—	3,0

Ghi chú:

^a 1*N*-[(*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetyl]glycin.

^b (*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-*N*-(2,2-dihydroxyethyl)-2-(hydroxyimino)acetamid.

^c Acid (6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

^d Acid 2(*R*)-2-[(*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetamido]-2-[(2*RS*,5*RS*)-5-methyl-7-oxo-2,4,5,7-tetrahydro-1*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl]acetic.

^e Tạp chất A của cefdinir là hỗn hợp của 4 đồng phân: cefdinir mở vòng lacton a, b, c và d. Tổng diện tích 4 pic là giá trị báo cáo. Giới hạn của tổng 4 đồng phân là 0,7 %.

^f (*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)-*N*-[(3*RS*,5*aR*,6*R*)-3-methyl-1,7-dioxo-1,3,4,5*a*,6,7-hexahydroazeto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-6-yl]acetamid.

^g Acid (6*R*,7*R*)-7-(4-hydroxyisoxazole-3-carboxamido)-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

^h Acid(6*R*,7*R*)-7-[(*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

ⁱ (*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)-*N*-[(2*RS*,5*RS*)-5-methyl-7-oxo-2,4,5,7-tetrahydro-1*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl]methyl]acetamid.

^j Cefdinir decarboxy mở vòng lacton là hỗn hợp của 2 đồng phân: cefdinir decarboxy mở vòng lacton a và b. Tổng diện tích 2 pic là giá trị báo cáo. Giới hạn của tổng 2 đồng phân là 0,5 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 14,2 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước.

Dung dịch B: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước.

Dung dịch C: Pha loãng dung dịch tetramethylamoni hydroxyd (TT) với nước để được dung dịch có nồng độ 0,1 %. Điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến pH 5,5 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung dịch D: Hòa tan 3,72 g natri edetat (TT) trong vừa đủ 100 ml nước.

Dung dịch đệm: Phối hợp dung dịch A và dung dịch B với lượng thích hợp (khoảng 2 : 1) để được dung dịch có pH 7,0.

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D (300 : 200 : 4500 : 2).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 20,0 mg cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Pha dung dịch có chứa 0,2 mg/ml cefdinir chuẩn và 0,5 mg/ml tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch đệm.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, tạp chất A phải cho 4 pic đáp ứng; hệ số phân giải giữa pic thứ 2 của tạp chất A chuẩn và cefdinir ít nhất là 1,2; hệ số đối xứng của pic cefdinir không lớn hơn 1,5.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir giữa 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng cefdinir, C₁₄H₁₃N₃O₅S₂, từ diện tích pic cefdinir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₄H₁₃N₃O₅S₂ của cefdinir chuẩn.

Bảo quản

Để trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc bột.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFDINIR*Pulveres Cefdiniri ad suspensionum peroralem*

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefdinir. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột thuốc khô to, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (Trộn 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT) với 112,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 N (CĐ) và thêm nước vừa đủ 1000 ml).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, lấy toàn bộ lượng thuốc của từng đơn vị, phân tán trong 5 ml nước. Đối với chế phẩm đóng gói đa liều, cân chính xác 5 ml hỗn dịch thuốc đã pha như hướng dẫn ghi trên nhãn để thử.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefdinir chuẩn, hòa tan và pha loãng bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 290 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch cefdinir chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ trong cefdinir chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

pH

Từ 3,2 đến 4,8 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng hỗn dịch pha theo hướng dẫn ghi trên nhãn để đo.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 14,2 g *dinatri hydrophosphat khan* (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch B: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch C: Pha loãng dung dịch *tetramethylamoni hydroxyd* (TT) bằng nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 %. Điều chỉnh đến pH $5,5 \pm 0,1$ bằng dung dịch *acid phosphoric* 10 % (TT).

Dung dịch D: Hòa tan 3,72 g *natri edetat* (TT) trong nước vừa đủ 100 ml.

Dung dịch đệm: Trộn một tỷ lệ thích hợp dung dịch A và dung dịch B (khoảng 2 : 1) để thu được dung dịch có pH 7,0.

Pha động: *Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D* (300 : 200 : 4500 : 2), điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn và tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 0,2 mg/ml và tạp chất A khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, cân chính xác một lượng bột thuốc sau khi xác định độ đồng đều khối lượng; đối với chế phẩm đóng gói đa liều, cân chính xác một lượng hỗn dịch tạo thành pha như qui định trên nhãn tương ứng với khoảng 100 mg cefdinir vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 30 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong. Hút chính xác 10,0 ml dịch trong vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min, có thể điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của cefdinir khoảng 8 min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, tạp chất A cho 4 pic: pic 1 và pic 2 rửa giải trước pic cefdinir, pic 3 và pic 4 rửa giải sau pic cefdinir. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic 2 của tạp chất A và pic cefdinir không nhỏ hơn 1,2; Hệ số đối xứng của pic cefdinir không lớn hơn 1,5; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir trong các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Từ diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ của cefdinir chuẩn và khối lượng riêng của hỗn dịch (đối với dạng đóng gói đa liều, xác định theo phụ lục 6.5), tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, có trong chế phẩm.

Ghi chú:

Tạp chất A: Hợp chất mở vòng lacton của cefdinir.

Bảo quản

Thuốc bột được bảo quản trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Hỗn dịch đa liều sau khi pha được bảo quản trong khoảng thời gian và ở nhiệt độ như hướng dẫn trên nhãn.

Nhãn

Nhãn cần qui định cách pha bột thuốc thành hỗn dịch và ghi lượng tương ứng cefdinir ($C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$) có trong một đơn vị thể tích hỗn dịch tạo thành (đối với dạng đóng gói đa liều).

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

Chế phẩm đơn liều: 125 mg, 250 mg và 300 mg.

Chế phẩm đa liều: 125 mg/5 ml và 250 mg/5 ml.

NANG CEFDINIR

Capsulae Cefdiniri

Là nang cứng chứa cefdinir.

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 cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1).

Dung dịch đệm: Chuẩn bị như phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 10 µg/ml.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang, hòa tan và pha loãng bằng dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 10 µg/ml, lọc.

Cách tiến hành: Ghi phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu trong dải sóng từ 220 nm đến 350 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch đệm. Phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thử phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ tại các bước sóng tương tự như trên phổ của dung dịch đối chiếu.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (Trộn 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT) với 112,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,2 N (CD) và thêm nước vừa đủ 1000 ml).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefdinir chuẩn, hòa tan và pha loãng bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 290 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch cefdinir chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ trong cefdinir chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80% (Q) lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 14,2 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch B: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch C: Pha loãng dung dịch tetramethylamoni hydroxyd (TT) bằng nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 %. Điều chỉnh đến pH $5,5 \pm 0,1$ bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung dịch D: Hòa tan 3,72 g natri edetat (TT) trong nước vừa đủ 100 ml.

Dung dịch đệm: Trộn một tỷ lệ thích hợp dung dịch A và dung dịch B (khoảng 2 : 1) để thu được dung dịch có pH 7,0.

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D (300 : 200 : 4500 : 2), điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn và tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 0,2 mg/ml và tạp chất A khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung

bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn và trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 100 mg cefdinir vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 30 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min, có thể điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của cefdinir khoảng 8 min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, tập chất A cho 4 pic: pic 1 và pic 2 rửa giải trước pic cefdinir, pic 3 và pic 4 rửa giải sau pic cefdinir. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic 2 của tập chất A và pic cefdinir không nhỏ hơn 1,2; Hệ số đối xứng của pic cefdinir không lớn hơn 1,5; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir trong các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, có trong nang dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ có trong cefdinir chuẩn.

Ghi chú:

Tập chất A: Hợp chất mở vòng lacton của cefdinir.

Bảo quản

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

Loại thuốc

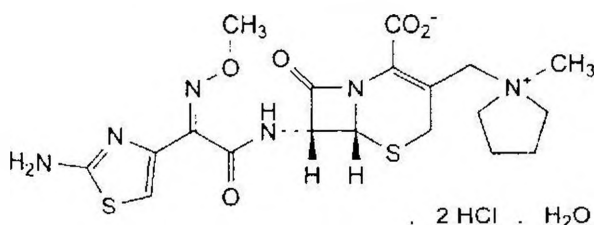
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

300 mg.

CEFEPIM HYDROCLORID MONOHYDRAT

Cefepimi hydrochloridum monohydricum



$C_{19}H_{24}N_6O_5S_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

P.t.l: 571,5

Cefepim hydrochlorid monohydrat là (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat dihydroclorid monohydrat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2 \cdot 2HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Là sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

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 cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V₃ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +40° đến +45°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hoà tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tập chất G

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Acetonitril - dung dịch acid nitric 0,01 M (1 : 100), lọc qua màng lọc 0,2 µm.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch acid nitric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,250 g *N*-methylpyrrolidin (TT) (tập chất G) trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid nitric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,250 g pyrrolidin (TT) trong dung dịch acid nitric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid nitric 0,01 M (TT). Trộn 5 ml dung dịch thu được với 5 ml dung dịch đối chiếu (1).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi cation mạnh (5 µm).

Detector dẫn điện.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,1 lần thời gian lưu của cefepim.

Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của cefepim khoảng 50 min, pic đồng.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng không lớn hơn 2,5 đối với tạp chất G; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất G của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (1) không lớn hơn 5,0 %. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh-hôm (H_p/H_v) giữa pic pyrrolidin và pic tạp chất G không nhỏ hơn 3.

Tính hàm lượng của tạp chất G trong chế phẩm dựa vào dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất G: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 4 °C đến 8 °C không quá 12 h.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch A (10 : 90).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch A (50 : 50).

Dung dịch A: Hòa tan 0,68 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 0,5 M (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 70,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A. Siêu âm trong 30 s và khuấy trong 5 min.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg cefepim dihydroclorid chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A. Siêu âm trong 30 s và khuấy trong 5 min.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 7 mg cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (chứa tạp chất A, B và F) trong pha động A và pha loãng thành 5 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2 mg tạp chất E chuẩn của cefepim trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100	0
10 - 30	100 → 50	0 → 50
30 - 35	50	50
35 - 36	50 → 100	50 → 0
36 - 45	100	0

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với cefepim (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 2,5; tạp chất B khoảng 4,1. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic cefepim ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,4; tạp chất B là 1,4; tạp chất E là 1,8.

Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

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

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (6R,7R)-7-[[[(2E)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat (*anti*-cefepim).

Tạp chất B: (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-[[[(2Z)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]thiazol-4-yl](methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất C: (2Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-N-(formylmethyl)-2-(methoxyimino)acetamid.

Tạp chất D: Acid (2Z)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetic.

Tạp chất E: (6R,7R)-7-amino-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất F: (6R,7R)-7-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-yl]carbonyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất G: 1-methylpyrrolidin (N-methylpyrrolidin).

Nước

Từ 3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,04 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Pha động: Pha động A.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,4 lần thời gian lưu của cefepim.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2$ trong cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ bao gói kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

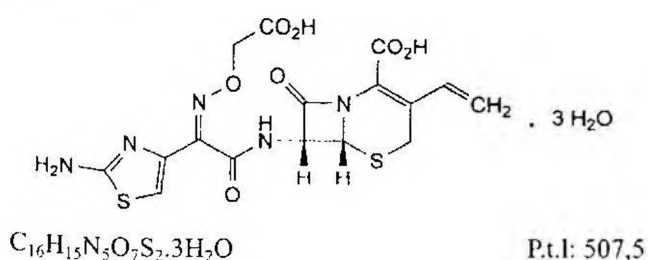
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha tiêm.

CEFIXIM

Cefiximum



Cefixim là acid (6R,7R)-7-[[[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic trihydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Khó tan trong nước, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol khan, thực tế không tan trong ethyl acetat.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefixim chuẩn. Nếu phổ thu được của chế phẩm khác với phổ của chất chuẩn, hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong methanol (TT), bốc hơi dung dịch thu được tới khô và đo phổ mới của các căn thu được.

pH

Phân tán 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của hỗn dịch thu được phải từ 2,6 đến 4,1 (Phụ lục 6.2).

Ethanol (Phụ lục 10.14)

Không được quá 1,0 % (kl/kl), xác định bằng phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2), dùng phương pháp thêm chuẩn.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dimethylacetamid - nước (1 : 4), pha loãng dung dịch thu được thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (250 : 750).

Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Hòa tan 8,2 g tetrabutylamoni hydroxyd (TT) trong nước và pha loãng thành 800 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch acid phosphoric 2 M (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg cefixim chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg cefixim chuẩn trong 10 ml nước. Đun nóng trên cách thủy trong 45 min. Để nguội (để tạo tạp chất D). Tiêm ngay lập tức.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của cefexim.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của cefexim và pic của tạp chất D ít nhất là 2,0. Nếu cần điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động.

Giới hạn:

Các tạp chất: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 2-[[[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-2-[(2R)-5-methyl-7-oxo-1,2,5,7-tetrahydro-4H-furo[3,4-c][1,3]thiazin-2-yl]acetic.

Tạp chất B: Acid 2-[[[(Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[[[(2R,5R)-5-methyl-7-oxo-1,2,5,7-tetrahydro-4H-furo[3,4-c][1,3]thiazin-2-yl]methyl]amino]-2-oxoethyliden]amino]oxy]acetic.

Tạp chất C: Acid (6R,7S)-7-[[[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (cefexim 7-epimer).

Tạp chất D: Acid (6R,7R)-7-[[[(E)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (cefexim E- isomer).

Tạp chất E: Acid (6R,7R)-7-[[[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất F: Acid (6R,7R)-7-[[[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(2-ethoxy-2-oxoethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Nước

Từ 9,0 % đến 12,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 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 với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefexim trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng của $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ trong cefexim chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc bột.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFIXIM

Pulveres Cefiximi ad suspensionum peoralum

Là thuốc bột pha hỗn dịch uống chứa cefixim, có thể có thêm một số chất tạo mùi vị, chất bảo quản.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột". (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột tơi khô, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

A. Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefixim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Cân một lượng bột thuốc và hòa tan bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (xem mục Định lượng) để tạo thành dung dịch có chứa khoảng 10 µg cefixim trong 1 ml, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được phải có cực đại ở 288 nm (Phụ lục 4.1).

Nước

Không được quá 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g bột thuốc.

pH

pH của hỗn dịch tạo thành được chuẩn bị như hướng dẫn trên nhãn phải từ 2,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và Điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 0,1 g cefixim vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch đệm phosphat pH 7,0.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ thu được ít nhất là 50 % thang đo. Tiêm dung dịch thử và tiếp tục chạy sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); tổng diện tích của tất cả các pic, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn 6 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6,0 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (250 : 750).

Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Hòa tan 8,2 g tetrabutylamoni hydroxyd (TT) trong nước và pha loãng thành 800 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 500 ml.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 7,1 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước vừa đủ 500 ml. Điều chỉnh pH tới 7,0 bằng dung dịch kali dihydrophosphat.

Dung dịch phân giải: Hòa tan cefixim chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml. Làm nóng dung dịch trong cách thủy ở 95 °C trong 45 min. Để nguội, lọc và sử dụng ngay.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefixim chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 để thu được dung dịch có nồng độ cefixim khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Lấy bột thuốc sau khi xác định Độ đồng đều khối lượng, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,2 g cefixim khan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm), duy trì ở nhiệt độ 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của cefixim khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefixim là 1,0 và của cefixim E-isomer là 0,9; độ phân giải giữa 2 pic cefixim và cefixim E-isomer không nhỏ hơn 2,0. Số đĩa lý thuyết tính trên pic cefixim không nhỏ hơn 4000. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ của cefixim chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

NANG CEFIXIM

Capsulae Cefiximi

Là nang cứng chứa cefixim.

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 cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefixim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Cân một lượng bột thuốc trong nang và hòa tan bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (xem mục Định lượng) để tạo thành dung dịch có chứa khoảng 10 µg cefixim trong 1 ml, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được phải có cực đại ở bước sóng 288 nm (Phụ lục 4.1).

Nước

Không được quá 12,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột thuốc trong nang đã nghiền mịn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và Điều kiện sắc ký chuẩn bị như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,1 g cefixim vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch đệm phosphat pH 7,0.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ thu được ít nhất là 50 % thang đo. Tiêm dung dịch thử và tiếp tục chạy sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); tổng diện tích của tất cả các pic, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn 6 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 7,2 được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh đến pH 7,2 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefixim 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefixim chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefixim tương đương với nồng độ cefixim của dung dịch thử. Có thể sử dụng một lượng methanol (TT) không quá 0,1 % tổng thể tích của dung dịch chuẩn để hòa tan chất chuẩn trước khi pha loãng bằng môi trường hòa tan và có thể lắc siêu âm.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 288 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_3O_7S_2$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_3O_7S_2$ trong cefixim chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_3O_7S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (250 : 750).

Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Hòa tan 8,2 g tetrabutylamoni hydroxyd (TT) trong nước và pha loãng

thành 800 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 500 ml.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 7,1 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước vừa đủ 500 ml. Điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch kali dihydrophosphat.

Dung dịch phân giải: Hòa tan cefixim chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml. Làm nóng dung dịch trong cách thủy ở 95 °C trong 45 min. Để nguội, lọc và sử dụng ngay.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefixim chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 để thu được dung dịch có nồng độ cefixim khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,2 g cefixim khan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), duy trì ở nhiệt độ 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của cefixim khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefixim là 1,0 và của cefixim E-isomer là 0,9; độ phân giải giữa 2 pic cefixim và cefixim E-isomer không nhỏ hơn 2,0. Số đĩa lý thuyết tính trên pic cefixim không nhỏ hơn 4000. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_3O_7S_2$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_3O_7S_2$ của cefixim chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

VIÊN NÉN CEFIXIM**Tabellae Cefiximi**

Là viên nén bao phim chứa cefixim.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Nước

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột viên đã nghiền mịn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat 0.05 M pH 7,2 được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh đến pH 7,2 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 288 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cefixim chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. (Lưu ý: Có thể sử dụng một lượng methanol không quá 0.1 % tổng thể tích của dung dịch chuẩn để hòa tan chất chuẩn trước khi pha loãng bằng môi trường hòa tan và có thể lọc siêu âm).

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Pha loãng 25 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,4 M với nước vừa đủ 1000 ml, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT).

Pha động: Hỗn hợp 250 thể tích acetonitril (TT) và 750 thể tích dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd.

Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 500 ml.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 7,1 g dinatri

hydrophosphat khan (TT) trong nước vừa đủ 500 ml. Điều chỉnh tới pH 7,0 bằng dung dịch kali dihydrophosphat.

Dung dịch phân giải: Hòa tan cefixim chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml. Làm nóng dung dịch trên cách thủy ở 95 °C trong 45 min. Để nguội, lọc và sử dụng ngay.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefixim chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 để thu được dung dịch có nồng độ cefixim khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g cefixim khan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), duy trì ở nhiệt độ 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của cefixim khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic cefixim và cefixim E-isomer không nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ của cefixim chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

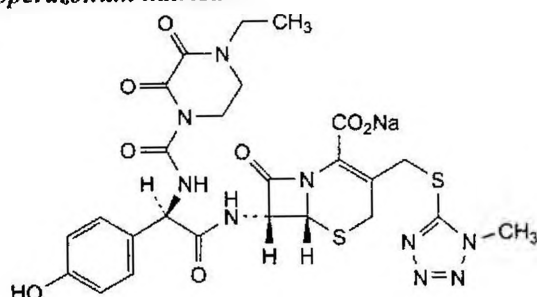
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

CEFOPERAZON NATRI

Cefoperazonum natrium



$C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$

P.t.l.: 668,0

Cefoperazon natri là (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*R*)-2-[[[(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-[[1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl]sulphonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat natri, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Cefoperazon natri là sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột màu trắng hay hơi vàng, hút ẩm.

Dễ tan trong nước, tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 %.

Chế phẩm thể hiện tính đa hình nếu ở dạng kết tinh.

Định tính

A. Hòa tan chế phẩm trong *methanol* (TT) và làm bay hơi đến khô. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của cefoperazon natri.

B. Kiểm tra sắc ký đồ thu được ở phần Định lượng. Thời gian lưu và độ lớn của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải tương tự với pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn (1).

C. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,15.

pH

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyc* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành như mô tả trong phần Định lượng. Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Tiêm dung dịch chuẩn (2) và điều chỉnh thang đo sao cho chiều cao của pic chính không thấp hơn 50 % của toàn

thang đo. Tiêm dung dịch thử (2). Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2) (1,5 %); tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 4,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2) (4,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2) (0,1 %).

Aceton

Không được quá 2,0 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2), dùng phương pháp thêm chuẩn.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch aceton: Hòa tan 0,350 g *aceton* (TT) trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *nước*.

Chuẩn bị 4 mẫu dung dịch để tiêm theo bảng sau:

Dung dịch	Dung dịch thử (ml)	Dung dịch aceton (ml)	Nước (ml)
1	1,0	0	4,0
2	1,0	1,0	3,0
3	1,0	2,0	2,0
4	1,0	3,0	1,0

Tiến hành sắc ký theo phép thử Xác định dung môi tồn dư (Phụ lục 10.14) với hệ sắc ký B và các điều kiện tiêm mẫu head-space tĩnh như sau:

Thời gian cân bằng: 15 min.

Nhiệt độ đường dẫn: 110 °C.

Duy trì nhiệt độ cột ở 40 °C trong 10 min.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 1 ml *dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Nội độc tố vi khuẩn phải ít hơn 0,20 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không tiến hành các biện pháp thích hợp để loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Pha động: Nước - acetonitril - dung dịch acid acetic 1 M - dung dịch triethylamin acetat (884 : 110 : 3,5 : 2,5).

Dung dịch triethylamin acetat: Pha loãng 14 ml triethylamin (TT) và 5,7 ml acid acetic băng (TT) thành 100 ml với nước.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 250,0 ml với pha động.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 25,0 mg cefoperazon dihydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 250,0 ml với pha động.

Dung dịch chuẩn (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn (1) thành 100,0 ml với pha động.

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).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn (1). Với điều kiện sắc ký được tiến hành như trên, thời gian lưu của cefoperazon là khoảng 15 min. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết tính trên pic chính ít nhất là 5000 và hệ số đối xứng của pic chính không lớn hơn 1,6. Điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động, nếu cần. Tiêm dung dịch chuẩn (1) 6 lần. Phép thử không có giá trị nếu độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính lớn hơn 1,0 %. Tiêm lần lượt dung dịch thử (1) và dung dịch chuẩn (1).

Hàm lượng phần trăm của cefoperazon natri bằng hàm lượng phần trăm của cefoperazon nhân với hệ số 1,034.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Nếu là nguyên liệu vô khuẩn: Đựng trong đồ bao gói kín, vô khuẩn và tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFOPERAZON

Cefoperazoni pulvis ad injectionem

Là bột vô khuẩn của cefoperazon natri có thể có thêm tá dược và được đóng trong lọ nút kín.

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

Hàm lượng cefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng.

Định tính

A. Trong mục Định lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefoperazon thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Chế phẩm cho phép thử định tính của natri (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, pH dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không có các tiểu phân có thể phát hiện bằng mắt thường (Phụ lục 11.8).

Độ hấp thụ ánh sáng

Độ hấp thụ của dung dịch ở mục Độ trong của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,15.

Nước

Không được quá 5,0 %. Đối với bột thuốc ở dạng đông khô hàm lượng nước không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,2 EU/mg cefoperazon (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril - dung dịch acid acetic 1 M - dung dịch triethylamin acetat (884 : 110 : 3,5 : 2,5).

Dung dịch triethylamin acetat: Pha loãng 14 ml triethylamin (TT) và 5,7 ml acid acetic băng (TT) thành 100 ml với nước.

Dung dịch thử: Cân và tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong 10 lọ, trộn đều bột thuốc. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 25 mg cefoperazon, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 250,0 ml với pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác cefoperazon natri chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cefoperazon 0,01 %.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 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 với dung dịch chuẩn. Số đĩa lý thuyết tính trên pic chính không nhỏ hơn 5000, hệ số đối xứng của pic chính không lớn hơn 1,6 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

dịch thử. Tính hàm lượng cefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ trong cefoperazon natri chuẩn.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

1 g; 2 g cefoperazon.

BỘT PHA TIÊM CEFOPERAZON VÀ SULBACTAM *Cefoperazoni et Sulbactami pulvis ad injectionem*

Là hỗn hợp bột khô vô khuẩn của cefoperazon natri và sulbactam natri để pha thuốc tiêm.

Tỷ lệ hàm lượng trên nhãn giữa cefoperazon và sulbactam là 1 : 1.

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

Hàm lượng cefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng sulbactam, $C_8H_{11}NO_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng.

Định tính

A. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của cefoperazon và sulbactam trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Chế phẩm phải có phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) để thu được dung dịch có nồng độ cefoperazon là 125 mg/ml, dung dịch thu được có pH từ 3,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch 10 % chế phẩm trong nước phải trong (Phụ lục 9.2) và không có các tiểu phân có thể phát hiện bằng mắt thường (Phụ lục 11.8).

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,2 EU trong 1 mg chế phẩm (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,005 M - acetonitril (75 : 25), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,005 M: Pha loãng 6,6 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 % với nước để có 1800 ml dung dịch. Điều chỉnh pH dung dịch đến $5,0 \pm 0,1$ bằng dung dịch acid phosphoric 1 M (TT), thêm nước vừa đủ 2000 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác cefoperazon natri chuẩn và sulbactam natri chuẩn tương ứng với 100 mg cefoperazon và 100 mg sulbactam. Hòa tan bằng pha động trong bình định mức 100 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Cân khoảng 50 mg cefoperazon natri chuẩn, hòa tan trong 50 ml nước. Đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 30 min. Để nguội. Dùng dung dịch thu được hòa tan 50 mg sulbactam natri chuẩn.

Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong một lọ. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefoperazon vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Trên sắc ký đồ thu được, pic tạp chất phân hủy của cefoperazon xuất hiện ngay trước pic sulbactam và có thời gian lưu tương đối là 0,9 so với sulbactam, độ phân giải giữa pic sulbactam và pic tạp chất phân hủy của cefoperazon không được nhỏ hơn 1,5. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic cefoperazon không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng tính trên pic cefoperazon không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, và sulbactam, $C_8H_{11}NO_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ của cefoperazon và $C_8H_{11}NO_5S$ của sulbactam chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

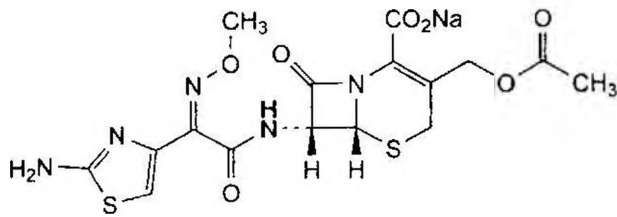
Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

Cefoperazon 0,5 g; sulbactam 0,5 g.

Cefoperazon 1 g; sulbactam 1 g.

CEFOTAXIM NATRI
Cefotaximum natrium
C₁₆H₁₆N₅NaO₇S₂

P.t.l: 477,4

Cefotaxim natri là (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[*(Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat natri, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % C₁₆H₁₆N₅NaO₇S₂, tính theo chế phẩm khan. Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong methanol.

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 cefotaxim natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Thêm 1 ml acid acetic băng (TT) vào 10 ml dung dịch S. Quan sát ngay, dung dịch thu được phải trong.

pH

Từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +58,0° đến +64,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Dùng dung dịch thu được để đo.

Độ hấp thụ

Không được quá 0,40 (Phụ lục 4.1).

Dùng dung dịch S để đo độ hấp thụ ở bước sóng 430 nm.

Độ hấp thụ riêng

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Giá trị A (1 %, 1 cm) đo ở bước sóng 235 nm phải từ 360 đến 390, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động A: Dung dịch dinatri hydrophosphat 0,71 % (TT) được điều chỉnh đến pH 6,25 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Methanol (TT).

Hỗn hợp dung môi: Pha động B - pha động A (14 : 86).

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 8,0 mg acid cefotaxim chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) vào 4,0 ml dung dịch thử. Đun nóng dung dịch thu được ở 40 °C trong 2 h. Thêm 5,0 ml dung dịch đệm pH 6,6 (TT) và 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg cefotaxim chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, C, E và F) trong 5 ml hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 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	86	14
7 - 9	86 → 82	14 → 18
9 - 16	82	18
16 - 45	82 → 60	18 → 40
45 - 50	60	40
50 - 55	60 → 86	40 → 14
55 - 60	86	14

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefotaxim chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A, B, C, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với cefotaxim (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 1,9; tạp chất D khoảng 2,3; tạp chất F khoảng 2,4; tạp chất G khoảng 3,1. Kiểm tra tính thích hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất E và pic của cefotaxim ít nhất là 3,5; hệ số đối xứng của pic cefotaxim không quá 2,0.

Giới hạn:

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (deacetoxycefotaxim).

Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-(hydroxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (deacetylcefotaxim).

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2*Z*)-2-[2-(formylamino)thiazol-4-yl]-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*N*-formylcefotaxim).

Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*E*-cefotaxim).

Tạp chất E: (5*aR*,6*R*)-6-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-5*a*,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*] [1,3]thiazin-1,7(4*H*)-dion (deacetylcefotaxim lacton).

Tạp chất F: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2*Z*)-2-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-yl]methyl]amino]thiazol-4-yl]-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (cefotaxim dimer).

Tạp chất G: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[[(2*Z*)-2-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]thiazol-4-yl]-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (ATA cefotaxim).

Ethanol

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.14, hệ sắc ký A).

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,05 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế

phẩm dùng trong sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

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 và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng của cefotaxim dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của cefotaxim chuẩn.

Hàm lượng của $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ trong chế phẩm bằng hàm lượng của cefotaxim nhân với 1,048.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì bảo quản trong bao bì kín vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFOTAXIM***Cefotaximi pulvis ad injectionem***

Bột pha tiêm cefotaxim là bột thuốc vô khuẩn chứa cefotaxim natri, có thể có tá dược và đóng trong đồ đựng kín.

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

Hàm lượng cefotaxim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc vàng nhạt, đồng nhất, không bị ẩm, vón.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của cefotaxim natri chuẩn (Phụ lục 4.2).

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

C. Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid

Dung dịch S: Dung dịch chế phẩm chứa cefotaxim 10,0 % pha trong nước không có carbon dioxyd (TT).

Dung dịch S phải có pH từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch S ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,60 (Phụ lục 4.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký được thực hiện như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cefotaxim 0,1 %.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefotaxim natri chuẩn 0,0011 % trong pha động.

Lưu ý: Sử dụng các dung dịch ngay sau khi chuẩn bị.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của pic cefotaxim (khoảng 6 min) và ghi lại sắc đồ. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ đó không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 1,0 g bột thuốc, sấy ở 100 °C đến 105 °C.

Nội độc tố vi khuẩn

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 10 mg/ml cefotaxim (dung dịch A). Giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 0,5 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,5 g kali dihydrophosphat (TT) và 11,6 g dinatri hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước pH 7,0, thêm 375 ml methanol (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng thích hợp cefotaxim natri chuẩn và hòa tan trong pha động để được dung dịch có nồng độ cefotaxim khoảng 0,01 %.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm sau đó hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cefotaxim khoảng 0,01 %.

Dung dịch phân giải: Thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) vào 4 ml dung dịch thử, làm nóng dung dịch ở 40 °C trong 2 h. Thêm 5 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,6 (TT) và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và trộn đều.

Lưu ý: Sử dụng các dung dịch ngay sau khi chuẩn bị.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn và dung dịch phân giải. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của các pic

chính trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải ít nhất bằng 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi cefotaxim được rửa giải là pic thứ hai và độ phân giải giữa hai pic chính không nhỏ hơn 3,5. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic cefotaxim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn nhỏ hơn 2,0.

Trong điều kiện sắc ký nêu trên, thời gian lưu của pic cefotaxim khoảng 6 min. Nếu cần có thể sử dụng pha tĩnh khác hoặc điều chỉnh nồng độ của methanol trong pha động. Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefotaxim, $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của cefotaxim thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cefotaxim natri chuẩn.

1 mg cefotaxim natri, $C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$, tương ứng với 0,9539 mg cefotaxim, $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

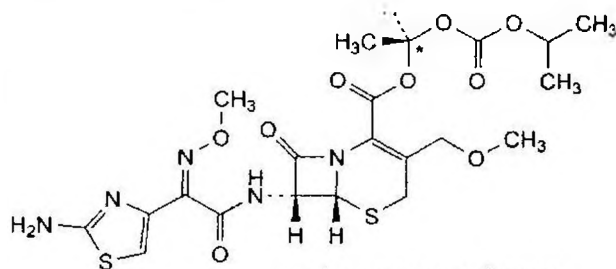
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

1 g.

CEFPODOXIM PROXETIL

Cefpodoximum proxetili



và đồng phân lập thể tại C*

$C_{21}H_{27}N_3O_9S_2$

P.t.l: 557,6

Cefpodoxim proxetil là (1*RS*)-1-[[[(1-methylethoxy)carbonyl]oxy]ethyl(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-(methoxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, phải chứa từ 94,0 % đến 102,0 % của $C_{21}H_{27}N_3O_9S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột vô định hình màu trắng hoặc vàng nhạt hoặc nâu nhạt. Rất khó tan hoặc thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong acetonitril và methanol, dễ tan trong ethanol khan.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefpodoxim proxetil chuẩn.

Tỉ lệ các đồng phân

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả ở phần Định lượng. Áp dụng phương pháp chuẩn hóa để tính tỷ lệ các đồng phân.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, tỉ lệ diện tích pic của đồng phân cefpodoxim proxetil II (*R*-epimer) so với tổng diện tích pic của hai đồng phân cefpodoxim proxetil I (*S*-epimer) và II phải từ 0,5 đến 0,6.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản ở 2 °C đến 8 °C.

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,02 M.

Pha động B: Acetonitril (TT)

Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (2 : 1).

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 50 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm để hòa tan và thêm dung môi pha mẫu tới vạch, lắc đều. Tiêm ngay hoặc có thể tiến hành phân tích trong vòng 24 h nếu bảo quản ở 8 °C.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml (*Lưu ý:* Có thể dùng *methanol* (TT) để hòa tan trước nhưng lượng *methanol* không được quá 10 % tổng thể tích của dung dịch cuối cùng).

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột khoảng 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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	90	10
0 - 10	90 → 68	10 → 32
10 - 40	68	32
40 - 80	68 → 50	32 → 50
80 - 85	50	50
85 - 90	50 → 25	50 → 75
90 - 95	25	75
95 - 100	25 → 90	75 → 10

Tiêm dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil II từ 37 min đến 42 min. Thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil I khoảng 0,9 và của pic cefpodoxim proxetil II là 1,0.

Độ phân giải giữa pic cefpodoxim proxetil I và pic cefpodoxim proxetil II không được nhỏ hơn 4,0; số đĩa lý thuyết của pic cefpodoxim proxetil II không được nhỏ hơn 19 000; độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích hai pic

thu được từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Giới hạn:

Áp dụng phương pháp chuẩn hóa để tính phần trăm các tạp chất.

Tạp chất có thời gian lưu tương đối khoảng 0,86 không được quá 3,0 %.

Các tạp chất có thời gian lưu tương đối khoảng 1,27; 1,36 hoặc lớn hơn 2,0 không được quá 1,0 %.

Tạp chất khác không được quá 0,5 %.

Tổng tạp chất không được quá 6,0 %.

Bò qua các tạp chất nhỏ hơn 0,05 %.

Nước

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - nước (9 : 11).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch acid citric khan 20 mg/l trong acetonitril.

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 30,0 mg cefpodoxim proxetil chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian chạy sắc ký gấp 1,2 lần thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil II.

Thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil II khoảng 30 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn độ phân giải giữa hai pic tương ứng với cefpodoxim proxetil I và cefpodoxim proxetil II ít nhất là 4,0.

Tính hàm lượng phần trăm cefpodoxim proxetil, C₂₁H₂₇N₅O₉S₂, trong chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của hai đồng phân cefpodoxim proxetil I và cefpodoxim proxetil II thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₁H₂₇N₅O₉S₂ trong cefpodoxim proxetil chuẩn.

Bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFPODOXIM

Pulveres Cefpodoximi ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefpodoxim proxetil. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột thuốc khô toi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil S-epimer và cefpodoxim proxetil R-epimer trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng khoảng 1,0 g chế phẩm để thử.

pH

Từ 4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng hỗn dịch pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc để đo.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,02 M - acetonitril (6 : 4). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (6 : 4).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn tương ứng với khoảng 50 mg cefpodoxim vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 10 ml methanol (TT), lắc siêu âm khoảng 5 min để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử:

Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều: Lấy bột thuốc sau khi xác định độ đồng đều khối lượng và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefpodoxim vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml nước, lắc đều để bột phân tán, thêm 40 ml acetonitril (TT), lắc siêu âm khoảng 15 min, để nguội, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Đối với chế phẩm đóng gói đa liều: Tiến hành pha hỗn dịch như chỉ dẫn trên nhãn, lắc đều. Xác định khối lượng riêng của hỗn dịch thu được (Phụ lục 6.5). Cân chính xác một

lượng hỗn dịch tương ứng với khoảng 100 mg cefpodoxim vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml nước, thêm 20 ml acetonitril (TT), lắc siêu âm khoảng 15 min, để nguội, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil S-epimer khoảng 0,9 và cefpodoxim proxetil R-epimer là 1,0; độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic cefpodoxim proxetil R-epimer không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil S-epimer và cefpodoxim proxetil R-epimer từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Từ tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil S-epimer và cefpodoxim proxetil R-epimer thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ của cefpodoxim proxetil chuẩn và khối lượng riêng của hỗn dịch (đối với dạng đóng gói đa liều, xác định theo phụ lục 6.5), tính hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong chế phẩm.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Hỗn dịch đa liều sau khi pha được bảo quản trong khoảng thời gian và ở nhiệt độ như hướng dẫn trên nhãn.

Nhãn

Nhãn cần qui định cách pha bột thuốc thành hỗn dịch và ghi lượng tương ứng cefpodoxim ($C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$) có trong một đơn vị thể tích hỗn dịch tạo thành (đối với dạng đóng gói đa liều).

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

Tính theo cefpodoxim.

Chế phẩm đơn liều: 50 mg, 100 mg.

Chế phẩm đa liều: 50 mg/5ml.

NANG CEFPODOXIM

Capsulae Cefpodoximi

Là nang cứng chứa cefpodoxim proxetil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: Cân 54,5 g glycine (TT), 42,6 g natri clorid (TT) và chuyển vào bình định mức 1000 ml. Thêm khoảng 500 ml nước, lắc để hòa tan. Thêm cẩn thận, vừa thêm vừa lắc với 14,2 ml acid hydrocloric (TT), để nguội. Pha loãng vừa đủ đến vạch với nước. Pha loãng 50 ml này thành 900 ml với nước để thu được dung dịch có pH $3,0 \pm 0,1$ [Điều chỉnh pH của môi trường hòa tan với dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) nếu cần].

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan, nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefpodoxim chuẩn tương ứng với khoảng 25 mg cefpodoxim vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml methanol (TT) và lắc để hòa tan, thêm methanol (TT) vừa đủ đến định mức, lắc đều. Pha loãng chính xác dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefpodoxim tương đương với nồng độ trong dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 259 nm, sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, được hòa tan trong 30 min.

Nước (Phụ lục 10.3)

Không được quá 5,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,02 M - acetonitril (6 : 4). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (6 : 4).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn tương ứng với khoảng 50 mg cefpodoxim vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml methanol (TT), lắc siêu âm khoảng 5 min để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 50 mg cefpodoxim vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min để hòa tan. Pha

loãng với dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer khoảng 0,9 và cefpodoxim proxetil *R*-epimer là 1,0; độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic cefpodoxim proxetil *R*-epimer không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, có trong nang từ tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong cefpodoxim proxetil chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg tính theo cefpodoxim.

VIÊN NÉN CEFPODOXIM

Tabellae Cefpodoximi

Là viên nén hoặc viên bao phim chứa cefpodoxim proxetil. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil *R*-epimer và cefpodoxim proxetil *S*-epimer trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: Cân 54,5 g glycin (TT), 42,6 g natri clorid (TT) và chuyển vào bình định mức 1000 ml. Thêm khoảng 500 ml nước, lắc để hòa tan. Thêm cẩn thận, vừa thêm vừa lắc với 14,2 ml acid hydrocloric (TT), để nguội. Pha loãng vừa đủ đến vạch với nước. Pha loãng 50 ml này thành 900 ml với nước để thu được dung dịch có pH $3,0 \pm 0,1$ [Điều chỉnh pH của môi trường hòa tan với dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) nếu cần].

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, hút dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn tương ứng với khoảng 25 mg cefpodoxim vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml methanol (TT) và lắc để hòa tan, thêm methanol (TT) vừa đủ đến định mức, lắc đều. Pha loãng chính xác dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefpodoxim tương đương với nồng độ trong dung dịch thử. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 259 nm, sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong cefpodoxim procetil chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, được hòa tan trong 30 min.

Nước (Phụ lục 10.3)

Không được quá 5,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,02 M - acetonitril (6 : 4). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (6 : 4).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 60 mg cefpodoxim proxetil chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml methanol (TT), lắc siêu âm khoảng 5 min để hòa tan. Pha loãng với dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (loại bỏ lớp bao phim, nếu cần), xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg cefpodoxim vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng với dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil S-epimer khoảng 0,9 và cefpodoxim proxetil R-epimer là 1,0; độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic cefpodoxim proxetil R-epimer không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil S-epimer và cefpodoxim proxetil R-epimer của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Từ tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil S-epimer và cefpodoxim proxetil R-epimer thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong cefpodoxim proxetil chuẩn, tính hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong viên.

Bảo quản

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

Loại thuốc

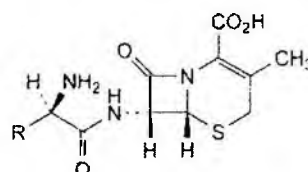
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg tính theo cefpodoxim.

CEFRADIN

Cefradinum



Thành phần	R	Công thức	P.t.l
cefradin		$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,4
cefalexin		$C_{15}H_{17}N_3O_4S$	347,4
4',5'-dihydrocefradin		$C_{16}H_{21}N_3O_4S$	351,4

Cefradin có thành phần chính là acid (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-amino-2-(cyclohexa-1,4-dienyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa: Cefradin ít nhất là 90,0 %; cefalexin không được quá 5,0 %; 4',5'-dihydrocefradin không được quá 2,0 %, tính theo chế phẩm khan

Tổng hàm lượng của cefradin, cefalexin và 4',5'-dihydrocefradin phải từ 95,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và trong hexan.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefradin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của cefradin chuẩn thì hòa tan riêng biệt 30 mg chế phẩm và chất chuẩn trong 10 ml *methanol* (TT), bay hơi các dung dịch tới khô ở 40 °C và áp suất dưới 2 kPa, ghi phổ mới của các mẫu thử được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *dung dịch natri carbonat* (TT), pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S không đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2). Để yên dung dịch S trong 5 min. Độ hấp thụ của dung dịch S đo ở bước sóng 450 nm (Phụ lục 4.1) không được quá 0,60.

pH

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH (Phụ lục 6.2) của dung dịch thu được phải từ 3,5 đến 6,0.

Góc quay cực riêng

Từ +80° đến +90°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch đệm acetat pH 4,6* (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 A: *Dung dịch kali dihydrophosphat* 0,272 % (TT) được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* 2 M (TT).

Pha động B: *Methanol* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg cyclohexa-1,4-dienylglycin chuẩn (tạp chất B) trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg chế phẩm và 3 mg cefalexin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 6 mg cefradin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C, D và E) trong 1,0 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của cefradin (chứa tạp chất A và G) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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 - 2,5	99,5 → 97	0,5 → 3
2,5 - 11	97 → 75	3 → 25
11 - 13	75 → 60	25 → 40
13 - 16	60	40
16 - 19	60 → 20	40 → 80
19 - 19,1	20 → 99,5	80 → 0,5
19,1 - 25	99,5	0,5

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefradin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của các tạp chất C, D và E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của cefradin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của các tạp chất A và G.

Thời gian lưu tương đối so với cefradin (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,27; tạp chất B khoảng 0,32; tạp chất C khoảng 0,53; tạp chất D khoảng 0,63; tạp chất E khoảng 0,80; tạp chất F khoảng 0,92; cefalexin khoảng 0,95; 4',5'-dihydrocefradin khoảng 1,06; tạp chất G khoảng 1,32. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cefalexin và pic của cefradin ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 3,4.

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %), bỏ qua pic của cefalexin và 4',5'-dihydrocefradin.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (acid 7-amino-deacetoxy-cephalosporanic, 7-ADCA).

Tạp chất B: Acid (2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-dienyl)acetic (*d*-dihydrophenylglycine, cyclohexa-1,4-dienylglycine).

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-dienyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic 5-oxid (isomer 1).

Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-dienyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic 5-oxid (isomer 2)

Tạp chất E: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2*R*)-amino(2-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất F: 3-hydroxy-4-methylthiophen-2(5*H*)-on.

Tạp chất G: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ADCA pivalamid).

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 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).

Pha động: *Methanol* - dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefradin chuẩn (chứa 4',5'-dihydrocefradin) trong dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5,0 mg cefalexin chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (3): Pha loãng 1 ml dung dịch chuẩn (1) thành 10 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT). Trộn 5 ml dung dịch thu được và 5 ml dung dịch chuẩn (2).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của cefradin.

Thời gian lưu tương đối so với cefradin (thời gian lưu

khoảng 3 min): cefalexin khoảng 0,7; 4',5'-dihydrocefradin khoảng 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (3), độ phân giải giữa pic của cefalexin với pic của cefradin ít nhất là 4,0.

Tính hàm lượng phần trăm của cefradin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefradin trong cefradin chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của cefalexin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và hàm lượng của cefalexin trong cefalexin chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của 4',5'-dihydrocefradin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và nhân diện tích pic của 4',5'-dihydrocefradin với 1,6.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Nang, hỗn dịch uống.

NANG CEFRADIN

Capsulae Cefradini

Là nang cứng chứa cefradin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cephalosporin, tính theo tổng của cefradin, C₁₆H₁₉N₃O₄S, và cefalexin, C₁₆H₁₇N₃O₄S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với hàm lượng cefradin ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel* không có chất kết dính dày 0,25 mm, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan - tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong acetone (TT) có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 30 mg cefradin, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefradin chuẩn 0,3 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí

và sấy ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.

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 về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 100 mg bột chế phẩm, sấy trong chân không dưới áp suất giảm 5 mmHg ở 60 °C trong 3 h.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu gio quay.

Môi trường: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,12 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 255 nm, cốc đo dày 1cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cephalosporin bằng cách tính tổng lượng cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, và cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, hòa tan trong mỗi viên so sánh với dung dịch cefradin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefradin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min, tính theo tổng cefradin và cephalixin.

Cephalixin

Không quá 10,0 % tổng cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ và cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.

Tính hàm lượng phần trăm cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cephalixin và diện tích pic cefradin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử trong phần Định lượng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol - dung dịch natri acetat 0,5 M - dung dịch acid acetic 0,7 M (782 : 200 : 15 : 3).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cefradin chuẩn 0,05 % trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg cefradin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefradin chuẩn và cephalixin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml mỗi chất.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của cephalixin khoảng 0,8 và cefradin là 1,0; độ phân giải giữa hai pic cephalixin và cefradin không nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefradin không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cephalosporin có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của cephalixin và cefradin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và tổng hàm lượng cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, và cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, của cefradin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Đề nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

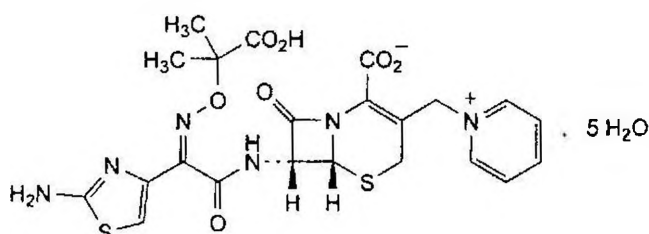
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

CEFTAZIDIM PENTAHYDRAT

Ceftazidimum pentahydricum



$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$

P.t.l.: 637

Ceftazidimpentahydrat là (6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl]amino]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat pentahydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Khó tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong aceton và ethanol 96 %. Tan trong dung dịch acid và kiềm.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ceftazidim chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: hòa tan 0,25 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S có pH từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.1).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butanol - dung dịch đệm natri acetat pH 4,5 - butyl acetat - acid acetic băng (6 : 26 : 32 : 32).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch dinatri hydrophosphat 3,6 % và pha loãng thành 2 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 200 ml với dung dịch dinatri hydrophosphat 3,6 %.

Cách tiến hành: Châm riêng rẽ lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng không khí nóng và phát hiện vết bằng đèn tử ngoại 254 nm. Bất kỳ vết nào có R_f lớn hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 2,26 % (7 : 93), điều chỉnh pH đến 3,9 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftazidim trong pha động và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của ceftazidim và 5 mg ceftazidim chuẩn trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 255 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của 2 pic trên sắc ký đồ ít nhất bằng

50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic ceftazidim và tạp chất A tối thiểu là 5,9.

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Thời gian sắc ký của dung dịch thử gấp 3 lần thời gian lưu của ceftazidim. Diện tích của bất kỳ pic phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 10 % diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2RS,6R,7R)-7-[[[(2Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl] amino]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxylat (Δ-2-ceftazidim).

Pyridin

Không được quá 0,05 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 % được điều chỉnh pH đến 7,0 bằng amoniac - acetonitril - nước (8 : 24 : 68).

Các dung dịch sau pha ngay trước khi sử dụng:

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 thể tích dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_A) và 90 thể tích nước (hỗn hợp A). Pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,0 g pyridin (TT) trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 200,0 ml với nước. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được thêm 10,0 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml với hỗn hợp A. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 20,0 ml dung dịch đối chiếu và pha loãng thành 200,0 ml với hỗn hợp A.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 255 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với ceftazidim và pyridin tối thiểu là 7,0.

Tiêm dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ phải ít nhất bằng 50 % của thang đo. Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, diện tích của pic tương ứng với pyridin trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Nước

Từ 13,0 % đến 15,0 %.

Dùng 0,200 g chế phẩm (Phụ lục 10.3).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,10 EU/mg. Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 4,26 g *dinatri hydrophosphat (TT)* và 2,73 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 980 ml nước, thêm 20 ml *acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg ceftazidim chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftazidim trong 5,0 ml dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi *hexylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ phải ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với ceftazidim và tạp chất A tối thiểu là 1,5. Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ trong ceftazidim chuẩn.

Bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Nếu là chế phẩm vô khuẩn phải đựng trong đồ đựng vô khuẩn, kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFTAZIDIM***Ceftazidimi pulvis ad injectionem***

Bột pha tiêm ceftazidim là hỗn hợp vô khuẩn của ceftazidim pentahydrat và natri carbonat khan, đóng trong lọ thủy tinh nút kín.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận

chung về “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, từ 90,0 % đến 105,0 % tính trên bột thuốc khan không chứa natri carbonat và so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng natri carbonat khan, Na_2CO_3 , từ 8,0 % đến 10,0 %.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc vàng nhạt.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của carbonat (Phụ lục 8.1).

pH

Dung dịch chế phẩm chứa ceftazidim 10,0 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải có pH từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch chế phẩm có nồng độ ceftazidim 10,0 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải trong (Phụ lục 9.2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 13,5 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 0,3 g chế phẩm, làm khô trong chân không với áp suất không quá 0,67 kPa ở 25 °C trong 4 h; sau đó tiếp tục sấy trong chân không ở 100 °C với áp suất không quá 0,67 kPa trong 3 h.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,1 EU/mg ceftazidim (Phụ lục 13.2).

Pyridin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 % được điều chỉnh pH đến 7,0 bằng amoniac - acetonitril - nước (8 : 24 : 68).

Các dung dịch pha ngay trước khi sử dụng.

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp gồm 10 thể tích dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₄) và 90 thể tích nước.

Dung dịch thử: Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 g ceftazidim trong 10 ml dung môi pha mẫu và thêm vừa đủ thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 1,0 ml dung dịch pyridin 0,025 % thêm 10,0 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₄) và pha loãng thành 100,0 ml với nước.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml với dung môi pha mẫu. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 20,0 ml dung dịch đối chiếu và pha loãng thành 200,0 ml với dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 255 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với ceftazidim và pyridin tối thiểu là 7,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ phải ít nhất bằng 50 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, diện tích của pic tương ứng với pyridin trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 10 lần diện tích của pic pyridin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Natri carbonat

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

Dung dịch chuẩn gốc natri 1000 µg/ml.

Dung dịch kali clorid 4 %: Hòa tan 4 g kali clorid (TT) trong nước thành 100,0 ml.

Chuẩn bị dãy chuẩn natri:

Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc natri 1000 µg/ml thành 100,0 ml bằng nước để được dung dịch natri có nồng độ 100 µg/ml.

Tiến hành pha dãy chuẩn natri có các nồng độ 2,0 µg/ml; 4,0 µg/ml; 6,0 µg/ml và 8,0 µg/ml theo bảng sau:

Nồng độ chuẩn natri (µg/ml)	Dung dịch chuẩn natri 100 µg/ml (ml)	Dung dịch kali clorid 4 % (ml)	Nước vừa đủ (ml)
0 (Trắng)	0	10	100
2,0	2,0	10	100
4,0	4,0	10	100
6,0	6,0	10	100
8,0	8,0	10	100

Chuẩn bị dung dịch thử:

Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng với 100 mg ceftazidim vào bình định mức 100 ml, thêm 30 ml nước, lắc để hòa tan, thêm nước đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Pha loãng dung dịch A từng bước bằng nước để thu được dung dịch thử có nồng độ natri khoảng 4 µg/ml, thêm dung dịch kali clorid 4 % vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

Cách tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng natri, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của natri 589,0 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, lập đường chuẩn biểu diễn sự

phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ natri và tính nồng độ natri trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

1 mg natri tương ứng với 2,305 mg natri carbonat, Na₂CO₃.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 4,26 g dinatri hydrophosphat (TT) và 2,73 g kali dihydrophosphat (TT) trong 980 ml nước, thêm 20 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng với 100 mg ceftazidim phân tán trong 10 ml pha động và thêm vừa đủ 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ceftazidim chuẩn 0,1 % trong pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftazidim trong 5,0 ml dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ phải ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với ceftazidim và tạp chất A tối thiểu là 1,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng ceftazidim, C₂₂H₂₂N₆O₇S₂, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₂H₂₂N₆O₇S₂ trong ceftazidim chuẩn.

Bảo quản

Chế phẩm phải để ở nơi khô, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

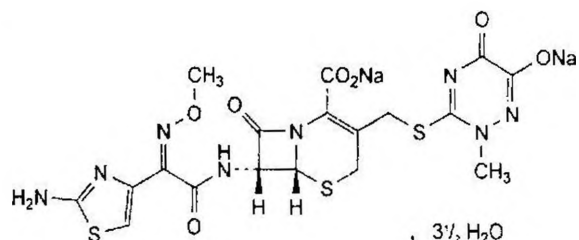
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

500 mg; 1g, tính theo ceftazidim.

CEFTRIAXON NATRI

Ceftriaxonum natrium



$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$

P.t.l: 662

Ceftriaxon natri là dinatri (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino) acetyl]-amino]-3-[[[(2-methyl-6-oxido-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanylmethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat ngậm 3,5 phân tử nước, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong methanol, rất khó tan trong ethanol khan.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ceftriaxon natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,40 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 20 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm hơn màu dung dịch chuẩn V_5 hoặc VN_5 (Phụ lục 9.3).

pH

Từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -155° đến -170°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm citrat pH 5,0: Hòa tan 20,17 g acid citric (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT) và pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước.

Pha động: Hòa tan 2,0 g tetradecylamoni bromid (TT) và 2,0 g tetraheptylamoni bromid (TT) trong hỗn hợp dung

môi gồm 440 ml nước, 55 ml đệm phosphat hỗn hợp 0,067 M pH 7,0 (TT), 5,0 ml dung dịch đệm citrat pH 5,0 và 500 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30,0 mg ceftriaxon natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg ceftriaxon natri chuẩn và 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftriaxon trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của ceftriaxon.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của ceftriaxon với pic của tạp chất A ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Các tạp chất: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (4,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*E*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[[(2-methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanylmethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic(*E*)-isomer].

Tạp chất B: (5*aR*,6*R*)-6-[[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino) acetyl]amino]-5*a*,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto [2,1-*b*]furo [3,4-*d*][1,3]thiazin-1,7(4*H*)-dion.

Tạp chất C: 2-methyl-3-sulfanylmethyl-1,2-dihydro-1,2,4-triazin-5,6-dion.

Tạp chất D: *S*-benzothiazol-2-yl (2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)thioacetat.

Tạp chất E: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[[[(2-methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanylmethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

***N,N*-Dimethylanilin**

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước

Từ 8,0 % đến 11,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,08 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

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 và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của ceftriaxon natri chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn phải đựng trong bao bì đã được tiệt trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFTRIAXON

Ceftriaxon pulvis ad injectionem

Bột pha tiêm ceftriaxon là bột kết tinh vô khuẩn của ceftriaxon natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với dung môi ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ceftriaxon, $C_{18}H_{16}N_8O_7S_3$, phải đạt từ 92,0 % đến 108,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Tinh thể hoặc bột kết tinh trắng ngà.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của ceftriaxon natri chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ceftriaxon trong sắc ký đồ của dung dịch ceftriaxon natri chuẩn.

C. Có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Dung dịch 10 % chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải có pH từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch 1.2 % chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải trong (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng như trong phần Định lượng, với thời gian sắc ký ít nhất là 2 lần thời gian lưu của pic chính. Diện tích của bất kỳ pic phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng (1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng (5 %). Bỏ qua bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn 10 % diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng.

Nước

Không được quá 11,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,2 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ ceftriaxon 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,0 EU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2 g *tetradecylamoni bromid* (TT) và 2 g *tetraheptylamoni bromid* (TT) trong một hỗn hợp gồm 440 ml nước và 55 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT) và 5 ml dung dịch đệm citrat pH 5,0 (điều chế bằng cách hòa tan 20,17 g acid citric (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 N (TT) và pha loãng bằng nước tới 1000 ml), sau đó trộn đều với 500 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ để tính khối lượng trung bình của thuốc trong một đơn vị chế phẩm, trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm, hòa tan trong pha động để được dung dịch có nồng độ ceftriaxon 0,030 %.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ceftriaxon natri chuẩn 0,030 % trong pha động.

Dung dịch phân giải: Là dung dịch chứa ceftriaxon natri chuẩn 0,0050 % và ceftriaxon natri E-isomer chuẩn 0,0050 % trong pha động.

Dung dịch thử loãng: Pha loãng một thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Lichrosphere RP18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của các pic ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic chính của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 3,0.

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

Tính hàm lượng ceftriaxon, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ của ceftriaxon natri chuẩn.

1 mg ceftriaxon natri ($C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$) tương ứng với 0,8383 mg ceftriaxon ($C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

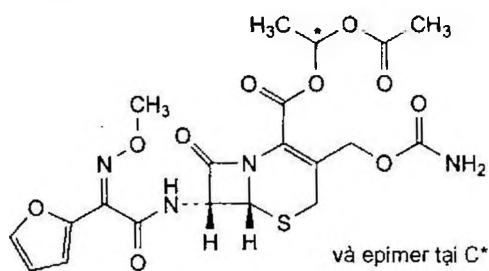
Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg và 1000 mg, tính theo ceftriaxon.

Nếu đề tiêm bắp thì khi dùng thường phải pha thuốc trong mỗi lọ bằng một ống thuốc tiêm lidocain (3,5 ml, chứa 35 mg lidocain $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$).

CEFUROXIM AXETIL

Cefuroximum axetili



$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$

P.t.l: 510,5

Cefuroxim acetil là hỗn hợp của hai đồng phân đối quang của (1*RS*)-1-(acetyloxy)ethyl (6*R*,7*R*)-3-[(carbamoxyloxy)methyl]-7-[[*(Z)*]-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % của $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men,

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước và ethanol 96 %, tan trong aceton, ethyl acetat và methanol.

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 cefuroxim axetil chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu và kích thước của các pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với thời gian lưu và đáp ứng của pic đồng phân cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (4).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4) ngay trước khi dùng.

Pha động: Methanol - dung dịch amoni dihydrophosphat 0,23 % (38 : 62).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất A, đun nóng 5 ml dung dịch thử ở 60 °C trong 1 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất B, đặt 5 ml dung dịch thử dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm trong 24 h.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg cefuroxim axetil chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định cặp pic của tạp chất A và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định cặp pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với đồng phân cefuroxim axetil A: Đồng phân cefuroxim axetil B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,2; tạp chất B khoảng 1,7 và 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil A và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 1,5 % tính theo tổng diện tích cặp pic.

Tạp chất B: Không được quá 1,0 % tính theo tổng diện tích cặp pic.

Tạp chất E: Không được quá 0,5 %.

Các tạp chất khác: Mỗi tạp chất không được quá 0,5 %.

Tổng các tạp chất không được quá 3,0 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(Acetyloxy)ethyl(6*R*,7*R*)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[*(Z)*-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl] amino] -8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxylat (Δ^3 -isomer).
Tạp chất B: (1*RS*)-1-(Acetyloxy)ethyl(6*R*,7*R*)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[*(E)*-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl] amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat (*(E)*-isomer).

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[*(Z)*-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[[[trichloroacetyl] carbamoyl] oxy] methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất D: Cefuroxim.

Tạp chất E: (5*aR*,6*R*)-6-[[*(2Z)*-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl]amino]-5*a*,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto [2,1-*b*]furo [3,4-*d*] [1,3] thiazin-1,7(4*H*)-dion(descarbamoylcefuroxim lacton).

Tỷ lệ các đồng phân

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tỷ lệ diện tích pic của đồng phân cefuroxim axetil A so với tổng diện tích pic của hai đồng phân cefuroxim axetil A và B phải từ 0,48 đến 0,55.

Aceton

Không được quá 1,1 % (Phụ lục 10.14).

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 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 với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của đồng phân cefuroxim axetil A và pic của đồng phân cefuroxim axetil B ít nhất là 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích của 2 pic đồng phân cefuroxim axetil A và B thu được sau 6 lần tiêm không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ dựa vào tổng diện tích pic của hai đồng phân cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ trong cefuroxim axetil chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFUROXIM

Pulveres Cefuroximi ad suspensionum peoralem

Là thuốc bột pha hỗn dịch uống chứa cefuroxim axetil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột tơi khô, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

Trong mục Định lượng, hai pic chính (cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B) trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột thuốc.

pH

Từ 3,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng hỗn dịch pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc.

Tạp chất liên quan

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong mục Định lượng, tổng diện tích của hai pic tương ứng với các pic E-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (2) không được lớn hơn 1,5 % tổng diện tích tất cả các pic; tổng diện tích của các pic tương ứng với pic Δ^3 -isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không được lớn hơn 2,0 % tổng diện tích tất cả các pic; diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 1,0 % tổng diện tích tất cả các pic.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 3,7 g natri dihydrophosphat (TT) và 5,7 g dinatri hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, lấy toàn bộ lượng thuốc của từng đơn vị, pha như hướng dẫn trên nhãn để thử. Đối với chế phẩm đóng gói đa liều, dùng 5,0 ml hỗn dịch thuốc đã pha như hướng dẫn ghi trên nhãn tương ứng với 125 mg hoặc 250 mg cefuroxim để thử.

Sau thời gian thử theo qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan, nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 280 nm, cốc đo

dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch cefuroxim axetil chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng cefuroxim hòa tan trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, trong cefuroxim axetil chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 60 % (Q) lượng cefuroxim so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M* (38 : 62).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefuroxim axetil chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg cefuroxim trong 1 ml.

Dung dịch thử: Lấy bột thuốc sau khi xác định Độ đồng đều khối lượng, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 500 mg cefuroxim vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M* đã được điều chỉnh tới pH 2,4 bằng *acid phosphoric (TT)*, lắc kỹ và ngay lập tức thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch phân giải (1): Lấy một phần dung dịch thử, làm nóng ở 60 °C trong 60 min hoặc tới khi tạp Δ^3 -isomer có thể phát hiện được, lọc.

Dung dịch phân giải (2): Lấy một phần dung dịch thử, chiếu sáng bằng ánh sáng tử ngoại (254 nm) trong 24 h hoặc tới khi tạp E-isomer có thể phát hiện được, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử nếu không được sử dụng ngay thì phải bảo quản ở nơi tối, nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (cột Hypersil SAS là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, dung dịch phân giải (1) và (2): Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối khoảng 0,9 đối với cefuroxim axetil B, 1,0 đối với cefuroxim axetil A, 1,2 đối với Δ^3 -isomer, 1,7 và 2,1 đối với E-isomer. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, giữa pic cefuroxim axetil A và Δ^3 -isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không nhỏ hơn 1,5. Nếu cần có thể điều chỉnh nồng độ của *methanol (TT)* trong pha động để đạt được yêu cầu trên. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefuroxim axetil A và pic cefuroxim axetil B không được

lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic cefuroxim axetil A và pic cefuroxim axetil B thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ trong cefuroxim axetil chuẩn.

1 mg cefuroxim axetil, $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, tương đương với 0,8313 mg of cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

125 mg; 250 mg.

VIÊN NÉN CEFUROXIM

Tabellae Cefuroximi

Là viên nén bao phim chứa cefuroxim axetil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) mục "Viên bao" và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Chiết một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g cefuroxim với 5 ml *dicloromethan (TT)* và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến cạn. Phở hấp thụ hồng ngoại của cặn phải phù hợp với phở hồng ngoại đối chiếu của cefuroxim axetil hay với phở của cefuroxim axetil chuẩn (Phụ lục 4.2).

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử hai pic chính (cefuroxim axetil diastereo-isomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B) phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 278 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch cefuroxim axetil chuẩn có nồng độ tương đương pha

trong môi trường hòa tan. Tính toán hàm lượng cefuroxim hòa tan trong mỗi viên dựa theo hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, trong cefuroxim axetil chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cefuroxim so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng, tổng diện tích của hai pic tương ứng với các pic E-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (2) không được lớn hơn 1,5 % tổng diện tích tất cả các pic. Tổng diện tích của các pic tương ứng với pic Δ^3 -isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không được lớn hơn 2,0 % tổng diện tích tất cả các pic. Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 1,0 % tổng diện tích tất cả các pic.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp 38 thể tích *methanol* (TT) và 62 thể tích dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefuroxim axetil chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg cefuroxim trong 1 ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg cefuroxim vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M đã được điều chỉnh tới pH 2,4 bằng acid phosphoric (TT), lắc kỹ và ngay lập tức thêm *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với pha động, trộn đều.

Dung dịch phân giải (1): Làm nóng dung dịch thử ở 60 °C trong 60 min hoặc tới khi tạp Δ^3 -isomer có thể phát hiện được, lọc.

Dung dịch phân giải (2): Chiếu sáng dung dịch thử dưới ánh sáng tử ngoại (254 nm) trong 24 h hoặc tới khi tạp E-isomer có thể phát hiện được, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử nếu không được sử dụng ngay thì phải bảo quản ở nơi tối, nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm) (cột Hypersil SAS là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, dung dịch phân giải (1) và (2): Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối khoảng 0,9 đối với cefuroxim axetil diastereoisomer B, 1,0 đối với cefuroxim axetil diastereoisomer A, 1,2 đối với Δ^3 -isomer, 1,7 và 2,1 đối với E-isomer. Phép thử chỉ

có giá trị khi độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn; và giữa pic cefuroxim axetil diastereoisomer A và Δ^3 -isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không nhỏ hơn 1,5. Nếu cần có thể điều chỉnh nồng độ của *methanol* (TT) trong pha động để đạt được yêu cầu trên. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, và hàm lượng $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ trong cefuroxim axetil chuẩn.

1 mg cefuroxim axetil, $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, tương đương với 0,8313 mg of cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$.

Bảo quản

Trong vi nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

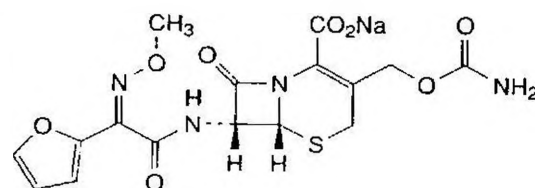
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 250 mg, 500 mg.

CEFUROXIM NATRI

Cefuroximum natrium



$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$

Pt.I: 446,4

Cefuroxim natri là muối natri của acid (6R,7R)-3[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[[(Z)-(furan-2-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm, dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol.

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 cefuroxim natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở 450 nm không được lớn hơn 0,25.

pH

Từ 5,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 20 ml bằng nước không có carbon dioxide (TT).

Góc quay cực riêng

Từ +59° đến +66°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch đệm acetat pH 4,6 (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 1 thể tích acetonitril với 99 thể tích dung dịch đệm acetat pH 3,4, được chuẩn bị bằng cách hòa tan 6,01 g acid acetic băng (TT) và 0,68 g natri acetat (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. *Dung dịch thử (1):* Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong nước 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 nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg cefuroxim natri chuẩn trong nước và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Đun trong cách thủy 20 ml dung dịch đối chiếu (1) ở 80 °C trong 15 min. Làm nguội và tiêm ngay.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 273 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa hai pic của cefuroxim và tạp chất A (descarbamoylcefuroxim) ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn

3 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5 % (kl/kl).

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 3,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để diệt khuẩn thì phải đáp ứng Phép thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,10 EU/mg. Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào để loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng phép thử "Nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

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).

Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dựa vào hàm lượng của $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ trong cefuroxim natri chuẩn, tính hàm lượng của $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ trong chế phẩm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Nếu là chế phẩm vô khuẩn phải đựng trong đồ đựng vô khuẩn, kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFUROXIM

Cefuroximi pulvis ad injectionem

Là bột vô khuẩn của cefuroxim natri có thể có thêm tá dược và được đóng trong lọ nút kín.

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

Hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng.

Định tính

A. Trong mục Định lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Chế phẩm cho phép thử định tính của ion natri (Phụ lục 8.1).

pH

Dung dịch chế phẩm có nồng độ tương ứng với 10,0 % cefuroxim trong nước không có carbon dioxide (TT) có pH từ 5,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch chế phẩm có nồng độ tương ứng với 10,0 % cefuroxim trong nước không có carbon dioxide (TT) không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - đệm acetat pH 3,4 (1 : 10).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 25,0 mg cefuroxim natri trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg cefuroxim natri chuẩn trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) với nước thành 25,0 ml. Đun trong cách thủy ở 60 °C trong 10 min, làm nguội và tiêm ngay.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử với nước thành 100,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu (2): Trên sắc ký đồ thu được hai pic chính tương ứng với descarbamoyl-cefuroxim và cefuroxim. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,0. Điều chỉnh tỉ lệ acetonitril trong pha động nếu cần.

Tiêm dung dịch đối chiếu (3), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính ít nhất bằng 25 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic cefuroxim không lớn hơn 1,5.

Tiêm dung dịch thử và tiến hành sắc ký với thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ thu được, diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn

diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ không lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Nước

Không được quá 3,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,4 g chế phẩm.

Nội độ tổ vi khuẩn

Hòa tan một lượng chế phẩm với nước BET để thu được dung dịch có nồng độ cefuroxim 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độ tổ của dung dịch A là 1,0 EU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành: Như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.

Sử dụng dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ trong cefuroxim natri chuẩn, tính hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, trong chế phẩm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

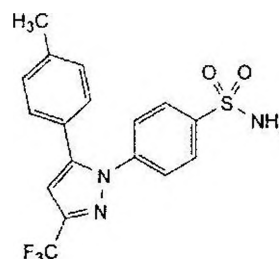
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Liều lượng thường dùng

0,5 g; 0,75 g; 1 g hoặc 1,5 g cefuroxim.

CELECOXIB

Celecoxibum



$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$

P.t.t: 381,4

Celecoxib là 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc vô định hình màu trắng hay gần như trắng. Đa hình. Thực tế không tan trong nước, dễ tan và tan trong ethanol khan, tan trong methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của celecoxib chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và celecoxib chuẩn trong 2-propanol (TT), bay hơi dung môi đến khô, ghi phổ mới các cần thu được.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 10 thể tích acetonitril (TT₁), 30 thể tích methanol (TT₂) và 60 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,27 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Hỗn hợp dung môi: Nước - methanol (TT₂) (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg celecoxib chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg tạp chất A chuẩn của celecoxib và 3 mg tạp chất B chuẩn của celecoxib trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của celecoxib.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định các pic của tạp chất A và B.

Thời gian lưu tương đối so với celecoxib (thời gian lưu khoảng 27 min): Tạp chất A khoảng 0,9, tạp chất B khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic celecoxib ít nhất là 1,8; độ phân giải giữa pic celecoxib và pic tạp chất B ít nhất là 1,8.

Tính hàm lượng phần trăm của tất cả các tạp chất dựa vào nồng độ của celecoxib trong dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,4 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,5 %.

Mức tạp chất phát hiện phải báo cáo: 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-[5-(3-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid.

Tạp chất B: 4-[3-(4-methylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hỗn hợp dung môi: Nước - aceton (15 : 85).

Dùng 0,5 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 8. Dùng 1 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm, sử dụng chén platin.

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 và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ trong celecoxib chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, tránh ẩm. Để ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Chất ức chế cyclo-oxygenase (COX-2); thuốc giảm đau, chống viêm.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm.

CELULOSE ACETAT**Cellulosi acetat**

Celulose acetat là cellulose được O-acetyl hóa một phần hay toàn phần, có chứa từ 29,0 % đến 44,8 % nhóm acetyl (C_2H_3O), tính theo chế phẩm đã làm khô. Hàm lượng acetyl từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột hoặc hạt màu trắng, trắng ngà hoặc trắng hơi xám, hút ẩm. Thực tế không tan trong ethanol 96 % và nước. Tan trong aceton, acid formic và hỗn hợp đồng thể tích methanol - methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cellulose acetat chuẩn.

Chuẩn bị mẫu đo: Hòa tan 1 g cellulose acetat đã được sấy khô vào 10 ml dioxan (TT). Trải 1 giọt dung dịch thu được vào giữa 2 đĩa natri clorid. Tách riêng 2 đĩa và sấy ở 105 °C trong 1 h, sau đó ráp 2 đĩa lại và đo.

Acid tự do

Không được quá 0,1 % chế phẩm đã làm khô, tính theo acid acetic.

Cho 5,00 g chế phẩm vào bình nón dung tích 250 ml, thêm 150 ml nước không có carbon dioxyc (TT), đậy bình, lắc xoáy nhẹ nhàng hỗn dịch, để yên trong 3 h. Lọc, rửa bình nón và dụng cụ lọc với nước không có carbon dioxyc (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa, thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) cho tới khi xuất hiện màu hồng nhạt.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) tương đương với 0,6005 mg acid tự do, tính theo acid acetic.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4.

Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,00g; 105 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không quá 10³ CFU/g chế phẩm, tổng số nấm: Không quá 10³ CFU/g chế phẩm.

Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm không được có *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Nhóm acetyl

Đối với cellulose acetat trên nhãn ghi có không quá 42,0 % nhóm acetyl:

Lấy 2,000 g vào bình nón dung tích 500 ml, thêm 100 ml acetone (TT) và 10 ml nước. Đậy bình và khuấy từ cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn. Thêm 30,0 ml dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ) (trong khi thêm vẫn duy trì khuấy từ). Tủa mịn của cellulose tạo thành. Đậy bình, tiếp tục khuấy từ trong 30 min. Thêm 100 ml nước nóng (80 °C), vừa rót vừa rửa thành bình, khuấy tiếp 2 min, sau đó để nguội tới nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ), dùng 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị. Song song tiến hành mẫu trắng.

Tính phần trăm nhóm acetyl theo công thức sau:

$$\frac{4,305(n_2 - n_1)}{(100 - d) \times m} \times 100$$

Trong đó:

d là phần trăm mất khối lượng do làm khô (%),

m là khối lượng chế phẩm (g),

*n*₁ là số ml dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ) dùng trong mẫu thử,

*n*₂ là số ml dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ) dùng trong mẫu trắng.

Đối với cellulose acetat trên nhãn ghi có trên 42,0 % nhóm acetyl:

Lấy 2,000 g vào bình nón dung tích 500 ml, thêm 30 ml dimethyl sulfoxid (TT) và 100 ml acetone (TT). Đậy bình và khuấy từ trong 16 h. Thêm 30,0 ml dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ) (trong khi thêm vẫn duy trì khuấy từ), đậy bình, tiếp tục khuấy trong 6 min. Để yên không khuấy trong 60 min. Thêm 100 ml nước nóng (80 °C), vừa rót vừa rửa thành bình, khuấy tiếp 2 min, sau đó để nguội tới nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,5 N (CĐ), dùng 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị. Cho dư 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,5 N (CĐ), khuấy 5 min, để yên trong 30 min. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ) tới khi thu được màu hồng bền, khuấy bằng máy khuấy từ. Tính số milimol thực của dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ) đã dùng, tiến hành 2 mẫu trắng lấy giá trị trung bình để tính kết quả.

Tính phần trăm nhóm acetyl theo công thức sau:

$$\frac{4,305 \times n}{(100 - d) \times m} \times 100$$

Trong đó:

d là phần trăm mất khối lượng do làm khô (%),

m là khối lượng chế phẩm (g),

n là số milimol thực của dung dịch natri hydroxyd 0,5 N đã dùng.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

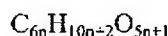
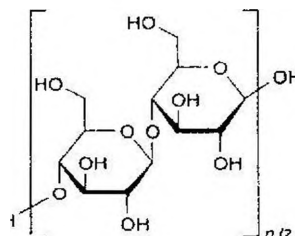
Tá dược.

Nhãn

Trên nhãn ghi hàm lượng phần trăm nhóm acetyl.

CELULOSE VI TINH THỂ

Cellulosum microcrystallinum



Là cellulose tinh khiết, được thủy phân bằng cách xử lý alpha-cellulose dưới dạng bột giấy thu được từ nguyên liệu thực vật dạng sợi, với các acid vô cơ.

Tính chất

Bột mịn hoặc bột cốm màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, aceton, ethanol, toluen, dung dịch acid loãng và dung dịch natri hydroxyd 5 %.

Định tính

A. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm đặt lên một mặt kính đồng hồ và phân tán trong 2 ml *dung dịch kẽm clorid-iod (TT)*. Chế phẩm phải chuyển sang màu xanh tím.

B. Mức độ polymer hóa không được quá 350.

Cân 1,300 g chế phẩm vào bình nón dung tích 125 ml. Thêm 25,0 ml *nước* và 25,0 ml *dung dịch đồng ethylenediamin hydroxyd (TT)*. Ngay lập tức sục khí *nitrogen (TT)* vào dung dịch. Đậy bình và lắc cho đến khi tan hoàn toàn. Chuyển một thể tích thích hợp dung dịch trên vào nhót kế mao quản có dung tích thích hợp (Phụ lục 6.3). Ổn định dung dịch ở nhiệt độ $(25 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ trong ít nhất 5 min. Thời gian chảy qua 2 vạch của nhót kế là t_1 , tính theo giây. Tính độ nhớt động học v_1 của dung dịch theo công thức:

$$t_1 \times k_1$$

Trong đó k_1 là hằng số dụng cụ.

Pha loãng một thể tích thích hợp của *dung dịch đồng ethylenediamin hydroxyd (TT)* với cùng thể tích *nước* và đo độ nhớt với nhót kế mao quản thích hợp, được thời gian chảy t_2 . Tính độ nhớt động học v_2 của dung môi theo công thức:

$$t_2 \times k_2$$

Trong đó k_2 là hằng số dụng cụ đo.

Xác định độ nhớt tương đối η_{rel} của chất thử theo công thức:

$$v_1/v_2$$

Xác định độ nhớt thực $[\eta]_c$ bằng cách nội suy, dùng bảng tra độ nhớt thực (Bảng 1- Bảng độ nhớt thực).

Tính mức độ polymer hóa P theo công thức:

$$\frac{95[\eta]_c}{m[(100-b)/100]}$$

Trong đó:

m là khối lượng cân chế phẩm (g),

b là phần trăm mất khối lượng do làm khô (%).

Độ tan

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch đồng tetramin trong amoniac (TT)*, chế phẩm phải tan hoàn toàn, không được có cặn.

pH

Lắc 5 g chế phẩm với 40 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 20 min, ly tâm. Dịch lỏng phía trên phải có pH từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Điện dẫn xuất (độ dẫn điện riêng)

Điện dẫn xuất của dung dịch thử không được vượt quá

$75 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ so với điện dẫn xuất của nước (Phụ lục 6.10).

Đo điện dẫn xuất của dịch lỏng thu được sau khi ly tâm ở phép thử pH (đọc thông số khi đã ổn định) và điện dẫn xuất của nước dùng để chuẩn bị dung dịch thử.

Các chất tan trong ether

Không được quá 0,05 %.

Cho 10,0 g chế phẩm vào cột sắc ký có đường kính trong khoảng 20 mm và cho 50 ml *ether không có peroxyd (TT)* chảy qua cột. Bốc hơi dịch thu được tới khô. Sấy cân ở 105°C trong 30 min, để nguội trong bình hút ẩm rồi cân. Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện. Chênh lệch khối lượng giữa cân thu được từ mẫu thử và cân thu được từ mẫu trắng không được quá 5 mg.

Các chất tan trong nước

Không được quá 0,25 %.

Lắc 5,0 g chế phẩm với 80 ml *nước* trong 10 min. Lọc hút chân không vào bình đã cân bì. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy cho tới khô, tránh bị than hóa. Sấy cân ở 105°C trong 1 h, để trong bình hút ẩm rồi cân. Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện. Chênh lệch khối lượng giữa cân thu được từ mẫu thử và cân thu được từ mẫu trắng không được quá 12,5 mg.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 2 ml *dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105°C ; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g.

Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g.

Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm không được có *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Tá dược (Avicel).

Nhãn

Trên nhãn ghi mức độ polymer hóa.

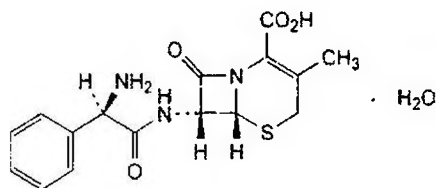
Bảng 1 - Bảng độ nhớt thực
Độ nhớt thực $[\eta]_c$ tương ứng với độ nhớt tương đối η_{rel}

η_{rel}	$[\eta]_c$									
	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
1,1	0,098	0,106	0,115	0,125	0,134	0,143	0,152	0,161	0,170	0,180
1,2	0,189	0,198	0,207	0,216	0,225	0,233	0,242	0,250	0,259	0,268
1,3	0,276	0,285	0,293	0,302	0,310	0,318	0,326	0,334	0,342	0,350
1,4	0,358	0,367	0,375	0,383	0,391	0,399	0,407	0,414	0,422	0,430
1,5	0,437	0,445	0,453	0,460	0,468	0,476	0,484	0,491	0,499	0,507
1,6	0,515	0,522	0,529	0,536	0,544	0,551	0,558	0,566	0,573	0,580
1,7	0,587	0,595	0,602	0,608	0,615	0,622	0,629	0,636	0,642	0,649
1,8	0,656	0,663	0,670	0,677	0,683	0,690	0,697	0,704	0,710	0,717
1,9	0,723	0,730	0,736	0,743	0,749	0,756	0,762	0,769	0,775	0,782
2,0	0,788	0,795	0,802	0,809	0,815	0,821	0,827	0,833	0,840	0,846
2,1	0,852	0,858	0,864	0,870	0,876	0,882	0,888	0,894	0,900	0,906
2,2	0,912	0,918	0,924	0,929	0,935	0,941	0,948	0,953	0,959	0,965
2,3	0,971	0,976	0,983	0,988	0,994	1,000	1,006	1,011	1,017	1,022
2,4	1,028	1,033	1,039	1,044	1,050	1,056	1,061	1,067	1,072	1,078
2,5	1,083	1,089	1,094	1,100	1,105	1,111	1,116	1,121	1,126	1,131
2,6	1,137	1,142	1,147	1,153	1,158	1,163	1,169	1,174	1,179	1,184
2,7	1,190	1,195	1,200	1,205	1,210	1,215	1,220	1,225	1,230	1,235
2,8	1,240	1,245	1,250	1,255	1,260	1,265	1,270	1,275	1,280	1,285
2,9	1,290	1,295	1,300	1,305	1,310	1,314	1,319	1,324	1,329	1,333
3,0	1,338	1,343	1,348	1,352	1,357	1,362	1,367	1,371	1,376	1,381
3,1	1,386	1,390	1,395	1,400	1,405	1,409	1,414	1,418	1,423	1,427
3,2	1,432	1,436	1,441	1,446	1,450	1,455	1,459	1,464	1,468	1,473
3,3	1,477	1,482	1,486	1,491	1,496	1,500	1,504	1,508	1,513	1,517
3,4	1,521	1,525	1,529	1,533	1,537	1,542	1,546	1,550	1,554	1,558
3,5	1,562	1,566	1,570	1,575	1,579	1,583	1,587	1,591	1,595	1,600
3,6	1,604	1,608	1,612	1,617	1,621	1,625	1,629	1,633	1,637	1,642
3,7	1,646	1,650	1,654	1,658	1,662	1,666	1,671	1,675	1,679	1,683
3,8	1,687	1,691	1,695	1,700	1,704	1,708	1,712	1,715	1,719	1,723
3,9	1,727	1,731	1,735	1,739	1,742	1,746	1,750	1,754	1,758	1,762
4,0	1,765	1,769	1,773	1,777	1,781	1,785	1,789	1,792	1,796	1,800
4,1	1,804	1,808	1,811	1,815	1,819	1,822	1,826	1,830	1,833	1,837
4,2	1,841	1,845	1,848	1,852	1,856	1,859	1,863	1,867	1,870	1,874
4,3	1,878	1,882	1,885	1,889	1,893	1,896	1,900	1,904	1,907	1,911

η_{rel}	$[\eta]_c$									
	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
4,4	1,914	1,918	1,921	1,925	1,929	1,932	1,936	1,939	1,943	1,946
4,5	1,950	1,954	1,957	1,961	1,964	1,968	1,971	1,975	1,979	1,982
4,6	1,986	1,989	1,993	1,996	2,000	2,003	2,007	2,010	2,013	2,017
4,7	2,020	2,023	2,027	2,030	2,033	2,037	2,040	2,043	2,047	2,050
4,8	2,053	2,057	2,060	2,063	2,067	2,070	2,073	2,077	2,080	2,083
4,9	2,087	2,090	2,093	2,097	2,100	2,103	2,107	2,110	2,113	2,116
5,0	2,119	2,122	2,125	2,129	2,132	2,135	2,139	2,142	2,145	2,148
5,1	2,151	2,154	2,158	2,160	2,164	2,167	2,170	2,173	2,176	2,180
5,2	2,183	2,186	2,190	2,192	2,195	2,197	2,200	2,203	2,206	2,209
5,3	2,212	2,215	2,218	2,221	2,224	2,227	2,230	2,233	2,236	2,240
5,4	2,243	2,246	2,249	2,252	2,255	2,258	2,261	2,264	2,267	2,270
5,5	2,273	2,276	2,279	2,282	2,285	2,288	2,291	2,294	2,297	2,300
5,6	2,303	2,306	2,309	2,312	2,315	2,318	2,320	2,324	2,326	2,329
5,7	2,332	2,335	2,338	2,341	2,344	2,347	2,350	2,353	2,355	2,358
5,8	2,361	2,364	2,367	2,370	2,373	2,376	2,379	2,382	2,384	2,387
5,9	2,390	2,393	2,396	2,400	2,403	2,405	2,408	2,411	2,414	2,417
6,0	2,419	2,422	2,425	2,428	2,431	2,433	2,436	2,439	2,442	2,444
6,1	2,447	2,450	2,453	2,456	2,458	2,461	2,464	2,467	2,470	2,472
6,2	2,475	2,478	2,481	2,483	2,486	2,489	2,492	2,494	2,497	2,500
6,3	2,503	2,505	2,508	2,511	2,513	2,516	2,518	2,521	2,524	2,526
6,4	2,529	2,532	2,534	2,537	2,540	2,542	2,545	2,547	2,550	2,553
6,5	2,555	2,558	2,561	2,563	2,566	2,568	2,571	2,574	2,576	2,579
6,6	2,581	2,584	2,587	2,590	2,592	2,595	2,597	2,600	2,603	2,605
6,7	2,608	2,610	2,613	2,615	2,618	2,620	2,623	2,625	2,627	2,630
6,8	2,633	2,635	2,637	2,640	2,643	2,645	2,648	2,650	2,653	2,655
6,9	2,658	2,660	2,663	2,665	2,668	2,670	2,673	2,675	2,678	2,680
7,0	2,683	2,685	2,687	2,690	2,693	2,695	2,698	2,700	2,702	2,705
7,1	2,707	2,710	2,712	2,714	2,717	2,719	2,721	2,724	2,726	2,729
7,2	2,731	2,733	2,736	2,738	2,740	2,743	2,745	2,748	2,750	2,752
7,3	2,755	2,757	2,760	2,762	2,764	2,767	2,769	2,771	2,774	2,776
7,4	2,779	2,781	2,783	2,786	2,788	2,790	2,793	2,795	2,798	2,800
7,5	2,802	2,805	2,807	2,809	2,812	2,814	2,816	2,819	2,821	2,823
7,6	2,826	2,828	2,830	2,833	2,835	2,837	2,840	2,842	2,844	2,847
7,7	2,849	2,851	2,854	2,856	2,858	2,860	2,863	2,865	2,868	2,870

η_{rel}	$[\eta]_c$									
	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
7,8	2,873	2,875	2,877	2,879	2,881	2,884	2,887	2,889	2,891	2,893
7,9	2,895	2,898	2,900	2,902	2,905	2,907	2,909	2,911	2,913	2,915
8,0	2,918	2,920	2,922	2,924	2,926	2,928	2,931	2,933	2,935	2,937
8,1	2,939	2,942	2,944	2,946	2,948	2,950	2,952	2,955	2,957	2,959
8,2	2,961	2,963	2,966	2,968	2,970	2,972	2,974	2,976	2,979	2,981
8,3	2,983	2,985	2,987	2,990	2,992	2,994	2,996	2,998	3,000	3,002
8,4	3,004	3,006	3,008	3,010	3,012	3,015	3,017	3,019	3,021	3,023
8,5	3,025	3,027	3,029	3,031	3,033	3,035	3,037	3,040	3,042	3,044
8,6	3,046	3,048	3,050	3,052	3,054	3,056	3,058	3,060	3,062	3,064
8,7	3,067	3,069	3,071	3,073	3,075	3,077	3,079	3,081	3,083	3,085
8,8	3,087	3,089	3,092	3,094	3,096	3,098	3,100	3,102	3,104	3,106
8,9	3,108	3,110	3,112	3,114	3,116	3,118	3,120	3,122	3,124	3,126
9,0	3,128	3,130	3,132	3,134	3,136	3,138	3,140	3,142	3,144	3,146
9,1	3,148	3,150	3,152	3,154	3,156	3,158	3,160	3,162	3,164	3,166
9,2	3,168	3,170	3,172	3,174	3,176	3,178	3,180	3,182	3,184	3,186
9,3	3,188	3,190	3,192	3,194	3,196	3,198	3,200	3,202	3,204	3,206
9,4	3,208	3,210	3,212	3,214	3,215	3,217	3,219	3,221	3,223	3,225
9,5	3,227	3,229	3,231	3,233	3,235	3,237	3,239	3,241	3,242	3,244
9,6	3,246	3,248	3,250	3,252	3,254	3,256	3,258	3,260	3,262	3,264
9,7	3,266	3,268	3,269	3,271	3,273	3,275	3,277	3,279	3,281	3,283
9,8	3,285	3,287	3,289	3,291	3,293	3,295	3,297	3,298	3,300	3,302
9,9	3,304	3,305	3,307	3,309	3,311	3,313	3,316	3,318	3,320	3,321
10	3,32	3,34	3,36	3,37	3,39	3,41	3,43	3,45	3,46	3,48
11	3,50	3,52	3,53	3,55	3,56	3,58	3,60	3,61	3,63	3,64
12	3,66	3,68	3,69	3,71	3,72	3,74	3,76	3,77	3,79	3,80
13	3,80	3,83	3,85	3,86	3,88	3,89	3,90	3,92	3,93	3,95
14	3,96	3,97	3,99	4,00	4,02	4,03	4,04	4,06	4,07	4,09
15	4,10	4,11	4,13	4,14	4,15	4,17	4,18	4,19	4,20	4,22
16	4,23	4,24	4,25	4,27	4,28	4,29	4,30	4,31	4,33	4,34
17	4,35	4,36	4,37	4,38	4,39	4,41	4,42	4,43	4,44	4,45
18	4,46	4,47	4,48	4,49	4,50	4,52	4,53	4,54	4,55	4,56
19	4,57	4,58	4,59	4,60	4,61	4,62	4,63	4,64	4,65	4,66

CEPHALEXIN
Cephalexinum



$C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

P.t.l: 365,4

Cephalexin là acid (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxylic monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cephalexin chuẩn.

pH

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +149° đến +158° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong dung dịch đệm phthalat pH 4,4 (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được tại bước sóng 330 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,05.

Pha loãng 2,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml bằng nước. Phổ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được trong khoảng từ 220 nm đến 300 nm có cực đại hấp thụ tại 262 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ có giá trị từ 220 đến 245, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT).

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg D-phenyl-glycin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg acid 7-amino-desacetoxycephalosporanic chuẩn trong 2 ml dung dịch

đệm phosphat pH 7,0 (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hút 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) cho vào bình định mức dung tích 100,0 ml, thêm pha động A vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10 mg dimethylformamid (TT) và 10 mg dimethylacetamid (TT) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (6): Hòa tan 10 mg cefotaxim natri chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% t/t)	Pha động B (% t/t)
0 - 1	98	2
1 - 20	98 → 70	2 → 30
20 - 23	70 → 98	30 → 2
23 - 30	98	2

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (3), (4), (5) và (6).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tương ứng với tạp chất A (D-phenylglycin) và pic của tạp chất B (acid 7-aminodesacetoxy-cephalosporanic) ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6), độ phân giải giữa pic tương ứng với cephalexin và pic tương ứng với cefotaxim ít nhất là 1,5.

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

Diện tích của pic phụ tương ứng với pic thứ hai trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) (tạp chất B) không được lớn hơn diện tích pic thứ hai trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bất kỳ pic phụ nào (trừ pic tương ứng với dimethylformamid và dimethylacetamid) có diện tích không được lớn hơn diện tích pic thứ nhất trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn ba lần diện tích pic thứ nhất trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).

Bỏ qua những pic phụ có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic thứ hai trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,05 %).

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16; phương pháp B).

Nước

Từ 4,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 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).

Pha động: Methanol - acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,136 % - nước (2 : 5 : 10 : 83).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50,0 mg cephalixin monohydrat chuẩn trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10 mg cefradin chuẩn trong 20 ml dung dịch đối chiếu và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector tử ngoại đặt tại bước sóng 254 nm.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tốc độ dòng 1,5 ml/min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic tương ứng với cephalixin và cefradin ít nhất là 4,0.

Tính hàm lượng cephalixin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic đáp ứng của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch uống.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEPHALEXIN

Pulveres Cephalaxini ad suspensionum peroralem

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cephalixin. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cephalixin khan, C₁₆H₁₇N₃O₄S, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột khô to, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan và tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 30 mg cephalixin, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cephalixin chuẩn 0,3 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột thuốc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,0 g natri pentansulfonat (TT trong 1015 ml hỗn hợp nước - acetonitril - methanol - triethylamin (850 : 100 : 50 : 15), điều chỉnh tới pH 3,0 ± 0,1 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn nội: Cân chính xác khoảng 300 mg 1-hydroxy benzotriazol vào bình định mức 1000 ml, hòa tan trong 10 ml methanol (TT) và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cephalixin chuẩn trong nước để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml. Hút chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cephalaxin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml nước và lắc siêu âm 15 min, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm)

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic chuẩn nội và pic cephalaxin không nhỏ hơn 5; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic cephalaxin và diện tích pic chuẩn nội của các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cephalaxin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ tỷ số giữa diện tích pic cephalaxin và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong cephalaxin chuẩn.

Bảo quản

Trong gói giấy nhôm hoặc polyethylen kín.

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

125 mg; 250 mg; 500 mg.

NANG CEPHALEXIN

Capsulae Cephalaxini

Là nang cứng chứa cephalaxin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cephalaxin khan, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % 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, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan và tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung

dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong acetone có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 30 mg cephalaxin, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cephalaxin chuẩn 0,3 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Nước

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột thuốc trong nang.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng một lượng dịch lọc với nước để được dung dịch có nồng độ cephalaxin khoảng 20 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 262 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cephalaxin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cephalaxin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cephalaxin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,0 g natri pentansulfonat (TT) trong 1015 ml hỗn hợp nước - acetonitril - methanol - triethylamin (850 : 100 : 50 : 15), điều chỉnh tới pH 3,0 ± 0,1 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn nội: Cân chính xác khoảng 300 mg 1-hydroxy benzotriazol vào bình định mức 1000 ml, hòa tan trong 10 ml methanol (TT) và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cephalaxin chuẩn trong nước để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ

khoảng 1,0 mg/ml. Hút chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cephalaxin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml nước và lắc siêu âm 15 min, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm)

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic chuẩn nội và pic cephalaxin không nhỏ hơn 5; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic cephalaxin và diện tích pic chuẩn nội của các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cephalaxin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ tỷ số giữa diện tích pic cephalaxin và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong cephalaxin chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hoặc trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg

VIÊN NÉN CEPHALEXIN

Tabellae Cephalaxini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa cephalaxin.

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

Hàm lượng cephalaxin khan, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % 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, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn

hợp dung môi *n*-hexan và tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 30 mg cephalaxin, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cephalaxin chuẩn 0,3 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Nước

Không được quá 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột viên.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng một lượng dịch lọc với nước để được dung dịch có nồng độ cephalaxin khoảng 20 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 262 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cephalaxin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cephalaxin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cephalaxin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,0 g natri pentansulfonat (TT) trong 1015 ml hỗn hợp nước - acetonitril - methanol - triethylamin (850 : 100 : 50 : 15), điều chỉnh tới pH 3,0 ± 0,1 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn nội: Cân chính xác khoảng 300 mg 1-hydroxy benzotriazol vào bình định mức 1000 ml, hòa tan trong 10 ml methanol (TT) và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cephalixin chuẩn trong nước để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml. Hút chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cephalixin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml nước và lắc siêu âm 15 min, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic chuẩn nội và pic cephalixin không nhỏ hơn 5; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic cephalixin và diện tích pic chuẩn nội của các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cephalixin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ tỷ số giữa diện tích pic cephalixin và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong cephalixin chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hoặc trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

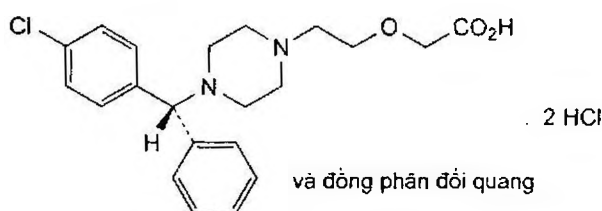
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

CETIRIZIN DIHYDROCLORID

Cetirizini hydrochloridum



$C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$

P.t: 461,8

Cetirizin dihydroclorid là acid (RS)-2-[2-[4-[(4-clorophenyl) phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethoxy] acetic phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước; thực tế không tan trong acetone và trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cetirizin dihydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 50 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Đo phổ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thu được từ bước sóng 210 nm đến 350 nm (Phụ lục 4.1). Dung dịch phải một cực đại hấp thụ ở bước sóng 231 nm, độ hấp thụ riêng tại cực đại này phải từ 359 đến 381.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac - methanol - methylen clorid (1 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg cetirizin dihydroclorid chuẩn trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg clorphenamin maleat chuẩn trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Trộn đều 1 ml dung dịch thu được và 1 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng mỗi dung dịch 5 µl. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô dưới luồng không khí mát. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí và kích thước giống vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có hai vết tách rõ rệt.

D. Chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) rồi pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 1,2 đến 1,8 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch acid sulfuric 10 % - nước - acetonitril (0,4 : 6,6 : 93).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg cetirizin dihydroclorid chuẩn; 2 mg tạp chất A chuẩn của cetirizin trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan cetirizin chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất B, C, D, E và F) có trong một lọ chuẩn trong 5,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của cetirizin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cetirizin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất B, C, D, E và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với cetirizin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất F khoảng 1,37; tạp chất A khoảng 1,42.

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 5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất C so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất C và pic cetirizin.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,7; tạp chất C là 1,9; tạp chất D là 0,6; tạp chất E là 1,3; tạp chất F là 1,9.

Tạp chất A, B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (RS)-1-[(4-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin.

Tạp chất B: Acid (RS)-2-[4-[(4-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]acetic.

Tạp chất C: Acid (RS)-2-[2-[4-[(2-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethoxy]acetic.

Tạp chất D: 1,4-bis[(4-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin.

Tạp chất E: Acid (RS)-2-[2-[2-[4-[(4-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethoxy]ethoxy]acetic(ethoxycetirizin).

Tạp chất F: Acid [2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]ethoxy]acetic.

Tạp chất G: Acid 2-[4-[(RS)-(4-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethanol.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,100 g chế phẩm trong 70 ml của hỗn hợp nước - aceton (30 : 70). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) đến điểm uốn thứ hai. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành chuẩn độ một mẫu trắng. 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 15,39 mg $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng histamin; đối kháng thụ thể histamin H_1 .

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CETIRIZIN**Tabellae Cetirizini**

Là viên nén bao phim chứa cetirizin hydroclorid.

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

Hàm lượng cetirizin hydroclorid, $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, từ 90,0 % 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 GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac - methanol - methylen clorid (1 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg cetirizin hydroclorid hòa tan trong 5 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg cetirizin hydroclorid chuẩn trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg clorpheniramin maleat chuẩn trong nước, pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Lấy 1 ml dung dịch này thêm 1 ml dung dịch đối chiếu (1), trộn đều.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 254 nm.

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có hai vết tách rõ ràng.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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 chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cetirizin hydroclorid chuẩn với nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng cetirizin hydroclorid, $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M (150 : 850)

Dung dịch thử: Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 20 mg cetirizin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml pha động, trộn đều và siêu âm 5 phút, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cetirizin hydroclorid chuẩn 0,02 % trong pha động, lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Điều kiện sắc ký:

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

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:

Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cetirizin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cetirizin hydroclorid, $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ của cetirizin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng histamin. Đối kháng thụ thể H_1 .

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg.

CETOSTEARYL ALCOL

Alcohol cetyllicus et stearylicus

Cetostearyl alcol là hỗn hợp của các alcol rắn mạch thẳng, phải chứa không dưới 40,0 % stearyl alcol ($C_{18}H_{38}O$, p.t.l: 270,5) và không dưới 90,0 % tổng lượng cetyl alcol ($C_{16}H_{34}O$, p.t.l: 242,4) và stearyl alcol.

Tính chất

Hạt, vảy, khối giống sáp, màu trắng hay hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ether, tan trong ethanol 90 % và ether dầu hòa. Khi đun chảy hỗn hợp hòa với dầu béo, parafin lỏng và mỡ cừu nóng chảy.

Định tính

Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 20 ml ethanol 96 % (TT) sôi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Nhiệt độ nóng chảy

49 °C đến 56 °C (Phụ lục 6.7).

Chỉ số acid

Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Chỉ số hydroxyl

208 đến 228 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

Chỉ số iod

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.5).

Dùng 2,0 g chế phẩm hòa tan trong 25 ml *cloroform* (TT).

Chỉ số xà phòng hóa

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.7).

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 60,0 mg cetyl alcol chuẩn trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 40,0 mg stearyl alcol chuẩn trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn 1 ml dung dịch đối chiếu (1) với 1 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 10,0 ml bằng *ethanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (3 m × 4 mm) được nhồi *diatomit* dùng cho sắc ký khí (TT) tẩm 10 % (kl/kl) *poly-(dimethyl)siloxan* (TT).

Khí mang: *Nitrogen* dùng cho sắc ký khí (TT).

Lưu lượng khí: 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột 200 °C, nhiệt độ buồng tiêm và detector 250 °C.

Thể tích tiêm: 2 µl.

Cách tiến hành:

Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho hệ số phân giải của 2 pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử không nhỏ hơn 1,25.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số tín hiệu trên nhiều ít nhất là 5 đối với 2 pic chính.

Xác định hàm lượng cetyl alcol và stearyl alcol từ sắc ký đồ của dung dịch thử bằng phương pháp chuẩn hóa. Định tính các pic bằng cách so sánh với sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản

Bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tà dược.

CETYL ALCOL

Alcohol cetylicus

Cetyl alcol là hỗn hợp các alcol rắn, chủ yếu chứa hexadecan-1-ol ($C_{16}H_{34}O$; p.t.l: 242,4), có nguồn gốc từ động vật hoặc thực vật. Chứa ít nhất 95,0 % $C_{16}H_{34}O$.

Tính chất

Khối nhòn, bột, mảnh hay hạt màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan đến dễ tan trong *ethanol* 96 %. Khi đun chảy, hỗn hợp có thể hòa lẫn với dầu thực vật, mỡ động vật, parafin lỏng và lanolin nóng chảy.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ dung dịch thử phải giống với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 20 ml *ethanol* 96 % (TT) sôi, để nguội. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Nhiệt độ nóng chảy

Từ 46 °C đến 52 °C (Phụ lục 6.7).

Chỉ số acid

Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Chỉ số hydroxyl

Từ 218 đến 238 (Phương pháp A, phụ lục 7.4).

Chỉ số iod

Không được quá 2,0 (Phương pháp A, phụ lục 7.5).

Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *methylen clorid* (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Chỉ số xà phòng hóa

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.7).

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg cetyl alcol chuẩn trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg stearyl alcol (TT) trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn đều 1 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 10,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột (30 m × 0,32 mm) được phủ *poly(dimethyl)siloxan* (độ dày phim 1 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 20 20 - 40	150 → 250 250
Buồng tiêm		250
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) 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 của cetyl alcol và pic của stearyl alcol ít nhất là 5,0.

Tính hàm lượng $C_{16}H_{34}O$ theo diện tích pic của cetyl alcol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản

Bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tá dược.

CHYMOTRYPSIN

Chymotrypsinum

Chymotrypsin là enzym thủy phân protein được kết tinh từ dịch chiết tuyến tụy bò, *Bos taurus* Linné (Fam. *Bovidae*). Chế phẩm phải chứa không ít hơn 1000 đơn vị chymotrypsin trong mỗi mg, tính theo chế phẩm đã làm khô và phải chứa từ 90,0 % đến 110,0 % so với hoạt lực ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc bột vô định hình màu trắng. Hơi tan trong nước. Dạng bột vô định hình dễ hút ẩm.

Định tính

A. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm, hòa tan trong 10 ml nước đun sôi để nguội. Lấy 0,05 ml dung dịch thu được cho vào khay sứ trắng, thêm 0,2 ml dung dịch cơ chất. Màu đỏ tía xuất hiện trong vòng 3 min.

Dung dịch cơ chất: Cân chính xác 237,0 mg *acetyltyrosin ethyl ester* (TT) cho vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml *ethanol* 96 % (TT), lắc đến khi tan. Thêm 20 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (chuẩn bị trong phần Định lượng), thêm 1 ml dung dịch đỏ methyl - xanh methylen rồi pha loãng với nước vừa đủ đến vạch.

Dung dịch đỏ methyl - xanh methylen: Trộn đồng thể tích dung dịch đỏ methyl 0,1 % trong *ethanol* 96 % và dung

dịch xanh methylen 0,05 % trong *ethanol* 96 %.

B. Lấy khoảng 30 mg chế phẩm hòa tan trong dung dịch acid hydrocloric 0,001 M, pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 đến 320 nm phải có cực đại ở bước sóng khoảng 281 nm và cực tiểu ở bước sóng khoảng 250 nm.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,00 g; 60 °C; trong chân không; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Trypsin

Không được quá 1 % (kl/kl).

Dung dịch thử: Hòa tan 100 mg chế phẩm trong 10,0 ml nước.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch trypsin trong nước có nồng độ 0,01 %.

Dung dịch đệm *tris(hydroxymethyl)aminomethan* pH 8,1 (0,08 M): Hòa tan 294 mg *calci clorid* (TT) trong 40 ml dung dịch *tris(hydroxymethyl)aminomethan* 0,20 M, điều chỉnh pH đến 8,1 bằng dung dịch acid hydrocloric 1 N (TT) và pha loãng thành 100 ml với nước.

Dung dịch cơ chất: Cân 98,5 mg *tosylarginin methyl ester hydroclorid* (TT), cho vào bình định mức dung tích 25 ml. Thêm 5 ml dung dịch đệm *tris(hydroxymethyl)aminomethan* pH 8,1 và lắc cho đến khi hòa tan cơ chất. Thêm 0,25 ml dung dịch đỏ methyl - xanh methylen (pha ở phần Định tính) và thêm nước vừa đủ đến vạch.

Cách tiến hành:

Dùng micro pipet lấy 50 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu cho vào hai khay sứ trắng riêng biệt, thêm 0,2 ml dung dịch cơ chất vào mỗi dung dịch. Trong vòng 3 phút, khay sứ chứa dung dịch thử không được có màu đỏ tía tạo thành, khay sứ chứa dung dịch đối chiếu cho màu đỏ tía.

Định lượng

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (0,067 M): Hòa tan 4,54 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong nước và pha loãng vừa đủ 500 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Hòa tan 4,73 g *dinatri hydrophosphat khan* (TT) trong nước và pha loãng vừa đủ 500 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Trộn 38,9 ml dung dịch A với 61,1 ml dung dịch B. Điều chỉnh tới pH 7,0 bằng cách thêm từng giọt dung dịch B nếu cần.

Dung dịch cơ chất: Hòa tan 23,7 mg *acetyltyrosin ethyl ester* (TT) (loại thích hợp để dùng định lượng chymotrypsin) trong khoảng 50 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 bằng cách làm ấm. Để nguội, thêm dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ 100 ml.

Lưu ý: Có thể bảo quản đông lạnh dung dịch cơ chất và được sử dụng sau khi rã đông, nhưng phải làm đông lạnh ngay sau khi pha.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm thích hợp (W) và hòa tan trong dung dịch acid hydrocloric

0,0012 M để thu được dung dịch có nồng độ từ 12 - 16 đơn vị chymotrypsin trong 1 ml. Dùng dung dịch có nồng độ thấp hơn hoặc cao hơn nếu cần sao cho trong quá trình định lượng sự thay đổi độ hấp thụ trong khoảng từ 0,008 đến 0,012 trong mỗi 30 s.

Cách tiến hành:

Định lượng bằng máy quang phổ từ ngoại thích hợp, có hệ thống điều nhiệt để duy trì nhiệt độ buồng chứa cốc đo ở $25 \pm 0,1$ °C. Xác định nhiệt độ trong cốc đo trước và sau khi đo độ hấp thụ để đảm bảo nhiệt độ không thay đổi quá 0,5 °C.

Hút chính xác 0,2 ml dung dịch acid hydrochloric 0,0012 M và 3,0 ml dung dịch cơ chất vào cốc đo dày 1 cm. Đặt cốc đo vào máy quang phổ từ ngoại và điều chỉnh thiết bị để có độ hấp thụ là 0,200 ở 237 nm.

Hút chính xác 0,2 ml dung dịch thử cho vào cốc đo dày 1 cm, thêm 3,0 ml dung dịch cơ chất, trộn đều. Đặt cốc đo vào máy quang phổ từ ngoại và đo ngay độ hấp thụ.

Đo độ hấp thụ sau mỗi 30 s trong ít nhất 5 min. Lặp lại thí nghiệm cùng độ pha loãng ít nhất một lần. Giá trị tuyệt đối của độ hấp thụ không quan trọng bằng tốc độ suy giảm hằng định của độ hấp thụ. Nếu tốc độ suy giảm của độ hấp thụ không duy trì được hằng định trong khoảng thời gian ít nhất là 3 min, phải làm lại thí nghiệm, nếu cần sử dụng dung dịch thử có nồng độ thích hợp.

Vẽ đường biểu diễn độ hấp thụ theo thời gian, lấy giá trị độ hấp thụ làm tung độ và thời gian làm hoành độ. Chọn đoạn tuyến tính trong vòng 3 min để xác định hoạt lực của mẫu thử.

Một đơn vị chymotrypsin là hoạt tính làm thay đổi độ hấp thụ là 0,0075 trong mỗi phút với các điều kiện quy định của phương pháp định lượng này.

Tính hoạt lực (đơn vị) chymotrypsin có trong mỗi mg chế phẩm theo công thức:

$$\frac{(A_1 - A_2) \times D}{T \times 0,0075 \times W \times 0,2}$$

Trong đó:

A_1 là độ hấp thụ ở thời điểm đầu trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

A_2 là độ hấp thụ ở thời điểm cuối trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

T là khoảng thời gian giữa lần đọc đầu và lần đọc cuối (min);

D là độ pha loãng của dung dịch thử;

W là khối lượng mẫu thử (mg).

Giới hạn nhiễm khuẩn

Không được có *Pseudomonas aeruginosa*, các chủng *Salmonella* và *Staphylococcus aureus* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Enzym thủy phân protein.

VIÊN NÉN CHYMOTRYPSIN

Tabellae Chymotrypsini

Là viên nén chứa chymotrypsin.

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

Hoạt lực chymotrypsin, từ 90,0 % đến 120,0 % so với hoạt lực ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 4,2 mg chymotrypsin, hòa tan trong 4 ml nước đun sôi để nguội, lọc. Lấy 0,05 ml dịch lọc cho vào khay sứ trắng, thêm 0,2 ml dung dịch cơ chất. Màu đỏ tím xuất hiện trong vòng 3 min.

Dung dịch cơ chất: Cân chính xác 237,0 mg acetyltyrosin ethyl ester (TT) cho vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml ethanol (TT), lắc đến khi tan. Thêm 20 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (chuẩn bị trong phần định lượng), thêm 1 ml dung dịch đỏ methyl - xanh methylen rồi pha loãng với nước vừa đủ.

Dung dịch đỏ methyl - xanh methylen: Trộn đồng thể tích dung dịch đỏ methyl 0,1 % trong ethanol 96% và dung dịch xanh methylen 0,05 % trong ethanol 96%.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 30 mg chymotrypsin hòa tan trong dung dịch acid hydrochloric 0,001 M, pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi, lọc. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được trong khoảng bước sóng từ 220 đến 320 nm phải có cực đại ở bước sóng 281 nm và cực tiểu ở 250 nm.

Định lượng

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 4,54 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước và pha loãng thành 500 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Hòa tan 4,73 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước và pha loãng thành 500 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Trộn 38,9 ml dung dịch A với 61,1 ml dung dịch B. Điều chỉnh tới pH 7,0 bằng cách thêm từng giọt dung dịch B nếu cần.

Dung dịch cơ chất: Hòa tan 23,7 mg acetyltyrosin ethyl ester (TT) (loại thích hợp để dùng định lượng chymotrypsin) trong khoảng 50 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 bằng cách làm ấm. Để nguội, thêm dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ 100,0 ml. Lưu ý: Có thể bảo quản đông lạnh dung dịch cơ chất và được sử dụng sau khi rã đông, nhưng phải làm đông lạnh ngay sau khi pha.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên thích hợp và hòa tan trong dung dịch acid hydrochloric 0,0012 M để thu được dung dịch có nồng độ từ 12 đến 16 đơn vị chymotrypsin USP trong 1 ml. Dùng dung dịch có nồng độ thấp hơn hoặc cao hơn (nếu cần) để trong quá trình định lượng sự thay đổi độ hấp thụ trong khoảng từ 0,008 đến 0,012 trong mỗi 30 s.

Cách tiến hành

Lưu ý: Xác định sự thích hợp của cơ chất và kiểm tra sự điều chỉnh máy quang phổ từ ngoại bằng cách tiến hành sử dụng chymotrypsin chuẩn thay thế mẫu thử.

Định lượng bằng máy quang phổ tử ngoại thích hợp, có hệ thống điều nhiệt để duy trì nhiệt độ buồng chứa cốc đo ở $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Xác định nhiệt độ trong cốc đo trước và sau khi đo độ hấp thụ để đảm bảo nhiệt độ không thay đổi quá $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Hút chính xác 0,2 ml dung dịch acid hydrochloric 0,0012 M và 3,0 ml dung dịch cơ chất vào cốc đo dày 1 cm. Đặt cốc đo vào máy quang phổ tử ngoại và điều chỉnh thiết bị để có độ hấp thụ là 0,200 ở 237 nm.

Hút chính xác 0,2 ml dung dịch thử cho vào cốc đo dày 1 cm, thêm chính xác 3,0 ml dung dịch cơ chất. Đặt cốc đo vào máy quang phổ tử ngoại (Chú ý: Thực hiện thêm mẫu vào cốc đo đúng theo thứ tự này, và bắt đầu ghi thời gian phản ứng ngay sau khi thêm dung dịch cơ chất).

Đo độ hấp thụ sau mỗi 30 s trong ít nhất 5 min. Lập lại thí nghiệm cùng độ pha loãng ít nhất một lần. Giá trị tuyệt đối của độ hấp thụ không quan trọng bằng tốc độ suy giảm hằng định của độ hấp thụ. Nếu tốc độ suy giảm hằng định của độ hấp thụ này không duy trì được trong khoảng thời gian ít nhất là 3 min, phải làm lại thí nghiệm, nếu cần, sử dụng dung dịch thử có nồng độ thích hợp. Khi xác định lại lần thứ hai các dung dịch thử có cùng độ pha loãng phải có tốc độ suy giảm của độ hấp thụ như lần đầu.

Để xác định sự thay đổi độ hấp thụ trung bình trong mỗi phút, chỉ sử dụng các giá trị nằm trên đường biểu diễn sự suy giảm độ hấp thụ theo thời gian, đoạn có tốc độ suy giảm độ hấp thụ hằng định trong 3 min.

Một đơn vị chymotrypsin USP là hoạt tính làm thay đổi độ hấp thụ là 0,0075 trong mỗi phút với các điều kiện quy định của phương pháp định lượng này.

Tính hàm lượng (%) chymotrypsin trong viên so với hàm lượng ghi trên nhãn theo công thức:

$$\frac{(A_1 - A_2) \times D \times M \times 100}{T \times 0,0075 \times W \times 0,2 \times L}$$

Trong đó:

A_1 là độ hấp thụ ở thời điểm đầu trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

A_2 là độ hấp thụ ở thời điểm cuối trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

T là khoảng thời gian giữa lần đọc đầu và lần đọc cuối (phút);

D là độ pha loãng của dung dịch thử;

W là khối lượng bột viên mẫu thử (mg);

M là khối lượng trung bình viên (mg).

L là hàm lượng ghi nhãn (đơn vị chymotrypsin USP).

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

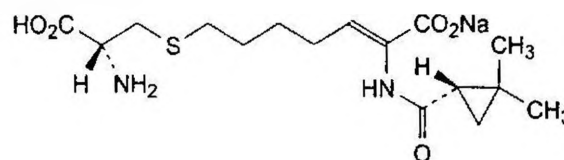
Enzym thủy phân protein.

Hàm lượng thường dùng

4,2 mg, 6,3 mg, 8,4 mg (tương đương với 4200, 6300, 8400 đơn vị chymotrypsin USP).

CILASTATIN NATRI

Cilastatinum natrium



$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$

P.t.l: 380,4

Cilastatin natri là natri (Z)-7-[[[(R)-2-amino-2-carboxyethyl]sulphanyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,5 % $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột vô định hình màu trắng hay hơi vàng, hút ẩm. Rất dễ tan trong nước và methanol, khó tan trong ethanol khan, rất khó tan trong dimethyl sulfoxid, thực tế không tan trong aceton và methylen clorid.

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 cilastatin natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để thử.

Góc quay cực riêng

Từ $+41,5^{\circ}$ đến $+44,5^{\circ}$, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 thể tích acid hydrochloric (TT) và 120 thể tích methanol (TT), sau đó 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 A: Acetonitril - dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt) trong nước (30 : 70).

Pha động B: Dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt) trong nước.

Pha động được sử dụng theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 30	15 → 100	85 → 0
30 - 46	100	0
46 - 56	100 → 15	0 → 85

Dung dịch thử: Hòa tan 32,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử được thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử được thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 16 mg chế phẩm trong dung dịch hydrogen peroxyl loãng (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Để yên trong 30 min. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml với nước.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 32 mg mesityl oxyd (TT) (tạp chất D) trong 100 ml nước. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiêm dung dịch đối chiếu (3): Trên sắc ký đồ sẽ có 3 pic chính trong đó 2 pic được rửa giải ra đầu tiên (tạp chất A) có thể không tách ra hoàn toàn.

Hệ số phân bố khối lượng: Ít nhất là 10 cho pic tương ứng với cilastatin (pic thứ 3) trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

Tiêm dung dịch đối chiếu (1): Tỷ số tín hiệu trên nhiều phải ít nhất là 5,0 đối với pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

Tiêm dung dịch đối chiếu (2), dung dịch đối chiếu (4) và dung dịch thử.

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %) và pic tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (Z)-7-[(RS)-[(R)-2-amino-2-carboxy-ethyl]

sulfinyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl] carbonyl]-amino] hept-2-enoic,

Tạp chất B: Acid (Z)-7-[(R)-2-[[[(1RS)-1-methyl-3-oxobutyl] amino]2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethyl-cyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoic,

Tạp chất C: Acid (Z)-7-[(R)-2-[(1,1-dimethyl-3-oxobutyl)amino]2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethyl-cyclopropyl] carbonyl]amino]hept-2-enoic,

Tạp chất D: 4-methylpent-3-en-2-on (mesityl oxyd).

Tạp chất D, aceton và methanol

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 0,5 ml propanol (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2,0 ml aceton (TT), 0,5 ml methanol (TT) và 0,5 ml mesityl oxyd (TT) (tạp chất D) trong nước (TT) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với nước. Dung dịch này có chứa 316 µg aceton, 79 µg methanol và 86 µg tạp chất D trong 1 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký: Silica nung chảy (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh macrogol 20 000 (lớp phim dày 1,0 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 9 ml/min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 2,5	50
	2,5 - 5	50 → 70
	5 - 5,5	70
Buồng tiêm mẫu		160
Detector		220

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Tính hàm lượng % của aceton, methanol và tạp chất D theo công thức:

$$\left(\frac{C}{W} \right) \times \left(\frac{R_u}{R_s} \right)$$

Trong đó:

C là nồng độ của dung môi hữu cơ có trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).

W là lượng cilastatin natri (mg) có trong dung dịch thử.

R_u là tỷ lệ diện tích pic dung môi hữu cơ tương ứng và diện tích pic propanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.

R_s là tỷ lệ diện tích pic dung môi hữu cơ tương ứng và diện

tích pic propanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Aceton: Không được quá 1,0 % (kl/kl);

Methanol: Không được quá 0,5 % (kl/kl);

Tạp chất D: Không được quá 0,4 % (kl/kl).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2,0 ml *dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,50 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,17 EU/mg (Phụ lục 13.2)

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 30 ml *methanol (TT)*, thêm 5 ml *nước*. Thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CD)* đến khoảng pH 3,0.

Tiến hành định lượng theo phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)*. Quá trình chuẩn độ trải qua ba bước nhảy điện thế. Chuẩn độ đến điểm tương đương thứ ba.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)* tương đương với 19,02 mg của $C_{10}H_{16}N_6S$.

Bảo quản

Đựng trong đồ bao gói kín, ở nhiệt độ không vượt quá 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

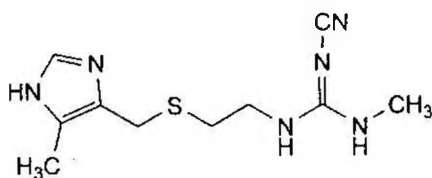
Chất ức chế men dehydropeptidase-I, ức chế sự chuyển hóa imipenem ở thận.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

CIMETIDIN

Cimetidinum



$C_{10}H_{16}N_6S$

P.t.l: 252,3

Cimetidin là 2-cyano-1-methyl-3-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methyl)sulfany]ethyl]guanidin, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{10}H_{16}N_6S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Đa hình. Tan trong ethanol 96 %, khó tan trong nước và thực tế không tan trong methylen clorid. Tan trong các acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cimetidin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm có sự khác nhau so với phổ của cimetidin chuẩn thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong 2-propanol (TT), bốc hơi đến khô và ghi lại phổ.

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 139 °C đến 144 °C. Nếu cần thiết, hòa tan chế phẩm trong 2-propanol (TT), bốc hơi đến khô và xác định lại điểm chảy.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac - methanol - ethyl acetat (15 : 20 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg cimetidin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí lạnh và đặt bản mỏng trong bình chứa iod đến khi vết tương phản tối đa và đem quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. 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 và kích thước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 3,0 g chế phẩm trong 12 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 20 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 0,4 thể tích diethylamin (TT) với 780 thể tích *dung dịch natri hexanesulfonat 0,11 % (TT)*, điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)* sau đó thêm 250 thể tích methanol (TT₂).

Pha động B: Methanol (TT₂).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan cimetidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, D, E, G và H) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4 mg cimetidin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,1 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 - 60	100	0
60 - 65	100 → 90	0 → 10
65 - 120	90	10

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cimetidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất B, C, D, E, G và H. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cimetidin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất F.

Thời gian lưu tương đối so với cimetidin (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất G khoảng 0,2; tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 1,5; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 2,0; tạp chất H khoảng 2,3; tạp chất F khoảng 4,6. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của tạp chất C ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất C là 2,5; tạp chất D là 3,3; tạp chất E là 0,7; tạp chất G là 0,6.

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

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

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 0,25 lần diện

tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Methyl 3-cyano-1-[2-[[[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]carbamidomethoxyat.

Tạp chất B: Methyl 3-cyano-1-[2-[[[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]carbamidat.

Tạp chất C: 1-[(Methylamino)[2-[[[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]amino]methylidene]ure.

Tạp chất D: 1-Methyl-3-[2-[[[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]guanidin.

Tạp chất E: 2-Cyano-1-methyl-3-[[[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfinyl]ethyl]guanidin.

Tạp chất F: 2-Cyano-1,3-bis[2-[[[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]guanidin.

Tạp chất G: 2-Cyano-1,3-dimethylguanidin.

Tạp chất H: 1,1'-(Disulfanediyldiethylene)bis(2-cyano-3-methylguanidin).

Tạp chất I: (5-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)methanol.

Tạp chất J: 2-[[[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethanamin.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 60 ml acid acetic khan (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 25,23 mg C₁₀H₁₆N₆S.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể H₂ histamin.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, siro, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN CIMETIDIN

Tabellae Cimetidini

Là viên nén hoặc viên bao phim chứa cimetidin.

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 cimetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g cimetidin với 10 ml *methanol* (TT) trong khoảng 10 min, lọc, bay hơi dịch lọc tới khô. Hòa tan cần trong 5 ml *cloroform* (TT) và bay hơi tới khô. Sấy khô cần ở 60 °C trong chân không. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ chuẩn của cimetidin.

B. Trong phần Tập chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương đương với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

Tập chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển A: *Amoniac - methanol - ethyl acetat* (15 : 20 : 65).

Dung môi khai triển B: *Amoniac - methanol - ethyl acetat* (8 : 8 : 84).

Dung dịch thử (1): Lấy một lượng bột viên tương ứng 1 g cimetidin thêm 20 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm 2 min, tiếp tục lắc 3 min và lọc.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 10 thể tích bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (2) thành 20 thể tích bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 100 thể tích bằng *methanol* (TT) và pha loãng 20 thể tích dung dịch thu được thành 100 thể tích bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5 thể tích dung dịch đối chiếu (2) thành 10 thể tích bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch cimetidin chuẩn 0,5 % trong *methanol* (TT).

Cách tiến hành:

A. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên. Để yên bản mỏng 15 min trong bình bão hòa hơi của dung môi khai triển A, sau đó triển khai sắc ký với hệ dung môi này. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Đặt bản mỏng vào bình có hơi iod cho tới khi xuất hiện vết và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại (254 nm).

B. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên, triển khai sắc ký với dung môi khai triển B. Lấy bản mỏng ra để khô tự nhiên. Sau đó đặt bản mỏng vào bình có hơi iod và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm.

Đối với cả 2 cách: Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và không có quá hai vết như vậy đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 % cho mỗi vết). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho các vết nhìn thấy rõ.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 15 min đối với viên nén và 45 min đối với viên bao.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan và lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ khoảng 5 µg đến 10 µg trong 1 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 218 nm với mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Tính hàm lượng cimetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm), lấy 774 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng (cực đại) 218 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cimetidin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong thời gian quy định.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng 100 mg cimetidin vào bình định mức 500 ml, thêm 300 ml dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT), lắc 20 min, thêm dung dịch acid sulfuric 0,05 M đến định mức, lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc trên thành 100 ml với dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT), lắc đều. Pha dung dịch cimetidin chuẩn 0,001 % trong dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở hai bước sóng cực đại 218 nm và 260 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT).

Tính hàm lượng cimetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, dựa theo tỷ số của hiệu số độ hấp thụ ở 2 bước sóng cực đại của dung dịch thử so với dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{16}N_6S$ của cimetidin chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

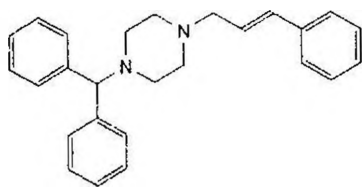
Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H_2 .

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 300 mg, 400 mg và 800 mg.

CINARIZIN
Cinnarizinum



$C_{26}H_{28}N_2$

P.t.l: 368,5

Cinarizin là (E)-1-(diphenylmethyl)-4-(3-phenylprop-2-enyl) piperazin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{26}H_{28}N_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cinarizin chuẩn.

B. Điểm nóng chảy (Phụ lục 6.7): từ 118 °C đến 122 °C.

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F_{254} .

Dung môi triển khai: Dung dịch natri clorid 1 M - methanol - aceton (20 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg cinarizin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg cinarizin chuẩn và 10 mg flunarizin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch chuẩn và thử. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng để khô tự nhiên, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vị trí và kích thước của vết thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết tách rõ ràng.

D. Hòa tan 0,2 g acid citric khan (TT) trong 10 ml anhydrid acetic (TT) bằng cách đun trong cách thủy ở 80 °C và tiếp tục để thêm 10 min. Thêm khoảng 20 mg chế phẩm, màu đỏ tía sẽ xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 20 ml methylen clorid (TT).

Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 0,5 g chế phẩm thêm 15 ml nước, đun sôi trong 2 min. Làm lạnh và lọc. Pha loãng dịch lọc thành 20 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT) thu được dung dịch S. Lấy 10 ml dung dịch S thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) và 0,25 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ), dung dịch có màu hồng. Lấy 10 ml dung dịch S thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,25 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ), dung dịch có màu đỏ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 1 % (TT).

Pha động B: Dung dịch acid acetic 0,2 % trong acetonitril (tt/tt).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch phân giải: Hòa tan 12,5 mg cinarizin chuẩn và 15,0 mg flunarizin hydroclorid chuẩn trong 100,0 ml methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng methanol (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,0 mm) nhồi pha tĩnh base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μ m).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

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)	Ghi chú
0 - 20	75 $\rightarrow$ 10	25 $\rightarrow$ 90	Gradient tuyến tính
20 - 25	10	90	Đẳng dòng
25 - 30	75	25	Chuyển dung môi về thành phần ban đầu
30 - 0	75	25	Bắt đầu lại chương trình gradient

(Cân bằng cột ít nhất 30 min với tỷ lệ dung môi 75 A : 25 B).

Điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính khi tiêm dung dịch đối chiếu ít nhất khoảng 50 % của thang đo. Nếu cần, có thể điều chỉnh nồng độ dung dịch acid acetic trong pha động B để thu được đường nền phẳng.

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu của cinarizin khoảng 11 min, thời gian lưu của flunarizin khoảng 11,5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa các pic của cinarizin và flunarizin ít nhất là 5. Nếu cần, có thể điều chỉnh chương trình thời gian rửa giải gradient.

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng là methanol (TT), dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

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

Bất cứ diện tích pic phụ nào, trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Tổng diện tích tất cả các pic phụ của dung dịch thử, trừ pic chính, không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Bỏ qua các pic của mẫu trắng và bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 15 thể tích nước và 85 thể tích *aceton* (TT). Thêm dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) đến khi tan hoàn toàn, pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp nước - *aceton* trên.

Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 2. Dùng 10 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb (TT) với hỗn hợp dung môi trên để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; áp suất giảm; 60 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích acid acetic khan (TT) và 7 thể tích ethyl methyl keton (TT). Chuẩn độ với dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD), dùng 0,2 ml dung dịch naphtholbenzein (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương ứng với 18,43 mg $C_{26}H_{28}N_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng histamin (H_1).

VIÊN NÉN CINARIZIN

Tabellae Cinnarizini

Là viên nén có chứa cinnarizin.

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 cinnarizin, $C_{26}H_{28}N_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g cinnarizin trong 25 ml *ethanol* (TT), đun nóng nhẹ để hòa

tan. Lọc, làm bay hơi dịch lọc tới gần, lấy cặn làm các phản ứng sau đây:

A. Lấy khoảng 20 mg cặn thêm 5 ml *ethanol* (TT), đun nóng để hòa tan. Thêm 2 giọt dung dịch kali hydroxyd 6,5 %. Trộn kỹ. Thêm 2 đến 3 giọt dung dịch kali permanganat 0,02 M, màu tím lập tức bị biến mất.

B. Lấy khoảng 10 mg cặn, thêm vài giọt dung dịch formaldehyd 2 % trong acid sulfuric (TT), xuất hiện màu đỏ.

C. Lấy khoảng 50 mg cặn cho vào một ống nghiệm. Đậy lên miệng ống nghiệm một miếng giấy lọc đã được thấm ướt trước với dung dịch acid trichloroacetic 2 %, sau đó thêm 1 giọt dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd 5 % trong acid hydrochloric lên trên miếng giấy lọc đó. Đốt nóng ống nghiệm đến khi thu được một khối màu đen. Khói bay lên nhuộm giấy lọc thành màu tím.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 20 ml với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 253 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng cinnarizin, $C_{26}H_{28}N_2$, được hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 575 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cinnarizin ở bước sóng 253 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cinnarizin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg cinnarizin cho vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Lắc kỹ để hòa tan. Thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều.

Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 253 nm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng của cinnarizin, $C_{26}H_{28}N_2$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 575 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cinnarizin ở bước sóng 253 nm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng histamin (H_1).

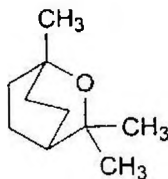
Hàm lượng thường dùng

15 mg, 25 mg.

CINEOL

Cineolum

Eucalyptol



$C_{10}H_{18}O$

P.t.l: 154,3

Cineol là 1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan.

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu, có mùi đặc trưng. Thực tế không tan trong nước, trộn lẫn được với ethanol 96 % và dicloromethan.

Định tính

A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số khúc xạ.

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - toluen* (1 : 9).

Dung dịch thử: Lấy 1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 25 ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 80 mg cineol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* và thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 10 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch *anisaldehyd (TT)*. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Dung dịch thử phải cho vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu.

C. Lấy 0,1 ml chế phẩm, thêm 4 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* sẽ có màu đỏ cam. Thêm 0,2 ml dung dịch *formaldehyd (TT)*, màu chuyển sang nâu sẫm.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 10,0 ml.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Góc quay cực

-0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Chỉ số khúc xạ

1,456 đến 1,460 (Phụ lục 6.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 1,0 g *camphor (TT)* trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 200 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *heptan (TT)*, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 25,0 ml bằng *heptan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 2,0 ml dung dịch thử (1), thêm vào 20,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 100,0 ml bằng *heptan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg 1,4-cineol (TT) và 50 mg chế phẩm trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản (50 m $\times$ 0,25 mm), pha tĩnh *macrogol 20 000* (phim dày 0,25 μ m).

Khí mang: *Helix dùng cho sắc ký*.

Tốc độ dòng: 45 cm/s.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 70.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột: Duy trì ở 50 °C trong 10 min, nâng nhiệt độ với tốc độ 2 °C/min lên đến 100 °C, sau đó nâng tiếp nhiệt độ với tốc độ 10 °C/min lên đến 200 °C và duy trì trong 10 min.

Nhiệt độ buồng tiêm: 220 °C.

Nhiệt độ detector: 250 °C.

Thể tích tiêm: 1 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với lần lượt các dung dịch trên.

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của 1,4-cineol và pic của cineol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 10.

Tính tỷ lệ R giữa diện tích của pic cineol và diện tích của pic tương ứng với chất chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn: Trên sắc đồ của dung dịch thử (2), tính tỷ lệ giữa tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính và pic của chất chuẩn nội, và diện tích của pic tương ứng với chất chuẩn nội. Tỷ lệ này không được lớn hơn R (2 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,025 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

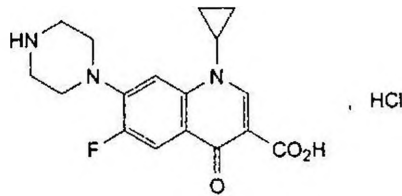
Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,1 %.

Cân 2,0 g chế phẩm, thêm 5 ml nước. Bốc hơi trên cách thủy tới khô và sấy cẩn ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Lượng cẩn còn lại không được quá 2 mg.

Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

CIPROFLOXACIN HYDROCLORID*Ciprofloxacin hydrochloridum* $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$

P.t.l: 367,8

Ciprofloxacin hydroclorid là acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng nhạt, hút ẩm nhẹ. Tan trong nước, khó tan trong methanol, rất khó tan trong ethanol, thực tế không tan trong acetone, ethyl acetat và methylen clorid.

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 ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 20 ml với nước không có carbon dioxyl (TT). Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Acid fluoroquinolonic

Không được quá 0,2 %.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acetonitril - amoniac - methanol - methylen clorid (10 : 20 : 40 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg acid fluoroquinolonic chuẩn trong hỗn hợp gồm 0,1 ml amoniac (TT) và 90 ml nước, thêm nước vừa đủ 100 ml. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Trong một bình sắc ký khác, đặt ở đáy bình một chiếc cốc miệng rộng, trong cốc có chứa 50 ml amoniac (TT). Đặt bản mỏng vào bình, đậy kín bình và để bản

mỏng tiếp xúc với hơi amoniac trong 15 min. Nhấc bản mỏng ra và triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử, vết tương ứng với acid fluoroquinolonic không được đậm màu hơn vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 13 thể tích acetonitril (TT) và 87 thể tích dung dịch acid phosphoric 0,245 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng triethylamin (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg ciprofloxacin hydroclorid dùng để định tính pic trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

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 tại bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của ciprofloxacin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và thông số thời gian lưu tương đối so với ciprofloxacin để xác định các pic tạp chất.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu tương đối so với ciprofloxacin (thời gian lưu khoảng 9 min) là: Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,7 và tạp chất D khoảng 1,2. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic của tạp chất B và tạp chất C ít nhất là 1,3.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic đáp ứng của các tạp chất với hệ số sau: Tạp chất B bằng 0,7; tạp chất C bằng 0,6; tạp chất D bằng 1,4; tạp chất E bằng 6,7.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Các pic tương ứng với các tạp chất B, C, D và E không được có diện tích (đã hiệu chỉnh) lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Bất kỳ tạp chất nào khác không được có diện tích pic lớn hơn một nửa diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 7-cloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (acid fluoroquinolonic).

Tạp chất B: Acid 1-cyclopropyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất desfluoro).

Tạp chất C: Acid 7-[(2-aminoethyl)amino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất ethylendiamin).

Tạp chất D: Acid 7-cloro-1-cyclopropyl-4-oxo-6-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất E: 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(piperazin-1-yl)quinolin-4(1H)-on.

Tạp chất F: Acid 1-cyclopropyl-6-hydroxy-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 30 ml với cùng dung môi, lọc. Lấy dịch lọc thử theo phương pháp 5. Dùng 5 ml dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 6,7 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm trong chén platin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tính hàm lượng $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ dựa vào diện tích pic ciprofloxacin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT CIPROFLOXACIN

Collyrium Ciprofloxacin

Thuốc nhỏ mắt ciprofloxacin là dung dịch vô khuẩn của ciprofloxacin hydroclorid trong nước, có thể có thêm các tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nhỏ mắt” (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan - amoniac - acetonitril (40 : 40 : 20 : 10).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm thử trong nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 3 mg ciprofloxacin hydroclorid/ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ 3 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3 µl mỗi dung dịch trên. Đặt bản mỏng trong bình chứa amoniac (TT) trong 15 min. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều cao của bản sắc ký. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 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 về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

pH

4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,025 M được điều chỉnh tới pH 3 bằng triethylamin - acetonitril (87 : 13).

Dung dịch thử: Pha loãng chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm tương đương với 6 mg ciprofloxacin tới vừa đủ 50,0 ml bằng pha động. Lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,14 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (10 µm), nhiệt độ cột: 30 °C ± 1 °C.

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

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ciprofloxacin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng của ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, và hàm lượng $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

1 mg ciprofloxacin hydroclorid, $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$, tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 0,3 %.

VIÊN NÉN CIPROFLOXACIN

Tabellae Ciprofloxacini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa ciprofloxacin hydroclorid.

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

Hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan - amoniac đậm đặc - acetonitril (40 : 40 : 20 : 10).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 100 mg ciprofloxacin với 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong nước để được dung dịch có nồng độ ciprofloxacin 10 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Trước khi triển khai, để bản mỏng vào một bình có hơi amoniac (TT) trong 15 min. Sau đó triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô dung môi ngoài không khí 15 min, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 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.

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 ciprofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước cất.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc với nước đến nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. Song song đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn ciprofloxacin hydroclorid ($C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$) trong nước có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, được hòa tan dựa theo hàm lượng của ciprofloxacin trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

1 mg ciprofloxacin hydroclorid, $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$, tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) ciprofloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,025 M được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng triethylamin - acetonitril (87 : 13).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg ciprofloxacin vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ ciprofloxacin khoảng 0,2 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (5 μ m), cột Nucleosil 120-C18 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, hiệu lực của cột xác định trên pic chính có số đĩa lý thuyết không dưới 2500, hệ số đối xứng không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm nhắc lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,5 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của ciprofloxacin trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

1 mg ciprofloxacin hydroclorid, $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$, tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

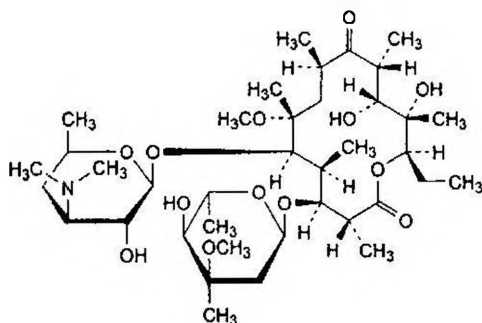
Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg, 750 mg.

CLARITHROMYCIN

Clarithromycinum



$C_{38}H_{69}NO_{13}$

P.t.l: 748,0

Clarithromycin là (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (6-*O*-methylerythromycin A), phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và methylen clorid, khó tan trong methanol.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clarithromycin chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *methylen clorid* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong hoặc không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3).

Góc quay cực riêng

Từ -94° đến -102°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch có chứa *kali dihydrophosphat* 0,476 %, điều chỉnh đến pH 4,4 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng* (TT) hoặc bằng *dung dịch kali hydroxyd* 4,5 %. Lọc qua màng lọc C18.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 75,0 mg chế phẩm trong 25 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan khoảng 75,0 mg clarithromycin chuẩn trong 25 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril* (TT) và *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril* (TT) và *nước*.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan khoảng 15,0 mg hỗn hợp các tạp chuẩn của clarithromycin trong 5,0 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch mẫu trắng: Pha loãng 25,0 ml *acetonitril* (TT) thành 50,0 ml bằng *nước*, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *octadecylsilyl silica gel* (3,5 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

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 - 32	75 → 40	25 → 60
32 - 34	40	60
34 - 36	40 → 75	60 → 25
36 - 42	75	25

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất G và H.

Thời gian lưu tương đối so với clarithromycin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất I khoảng 0,38; của tạp chất A khoảng 0,42; của tạp chất J khoảng 0,63; tạp chất L khoảng 0,74; tạp chất B khoảng 0,79; tạp chất M khoảng 0,81; tạp chất C khoảng 0,89; của tạp chất D khoảng 0,96; của tạp chất N khoảng 1,15; của tạp chất E khoảng 1,27; tạp chất F khoảng 1,33; tạp chất P khoảng 1,35; tạp chất O khoảng 1,41; tạp chất K khoảng 1,59; tạp chất G khoảng 1,72 và tạp chất H khoảng 1,82.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số đối xứng không được quá 1,7 đối với pic của clarithromycin. Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (4), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất bằng 3,0, trong đó H_p là chiều cao tính từ đường nền của pic tạp

chất D và H_v là chiều cao tính từ đường nền đến điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất D và pic của clarithromycin.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính toán hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng. Tạp chất G là 0,27; tạp chất H là 0,15.

Từng tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %) và không được có quá 4 pic tạp chất lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,4 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (3,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %). Bỏ qua các pic rửa giải ra trước tạp chất I và các pic rửa giải ra sau tạp chất H.

Ghi chú:

Tạp chất A: Clarithromycin F.

Tạp chất B: 6-*O*-methyl-15-norerythromycin A.

Tạp chất C: 6-*O*-methylerythromycin A (*E*)-9-oxim.

Tạp chất D: 3''-*N*-demethyl-6-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất E: 6,11-di-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất F: 6,12-di-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất G: (6-*O*-methylerythromycin A (*E*)-9-(*O*-methyloxim).

Tạp chất H: 3''-*N*-demethyl-3'-*N*-formyl-6-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất I: 3-*O*-decladinosyl-6-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất J: Erythromycin A (*E*)-9-oxim.

Tạp chất K: (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,11*Z*)-2-ethyl-6-hydroxy-9-methoxy-1,5,7,9,11,13-hexamethyl-8-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-*D*-xylo-hexopy-ranosyl]-oxy]-3,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadeca-11,13-dien-4-on(3-*O*-decladinosyl-8,9:10,11-dianhydro-6-*O*-methyl-erythromycin A-9,12-hemiketal).

Tạp chất L: 6-*O*-methylerythromycin A (*Z*)-9-oxim.

Tạp chất M: 3''-*N*-demethyl-6-*O*-methylerythromycin A (*E*)-9-oxim.

Tạp chất N: (10*E*)-10,11-didehydro-11-deoxy-6-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất O: 6-*O*-methylerythromycin A (*Z*)-9-(*O*-methyloxim).

Tạp chất P: 4',6-di-*O*-methylerythromycin A.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - dioxan (15 : 85), pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) pha loãng với hỗn hợp nước - dioxan (15 : 85) để chuẩn bị mẫu đối chiếu 1 phần triệu.

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 0,5 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 với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm của C₃₈H₆₉NO₁₃ dựa vào diện tích pic đáp ứng của clarithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch uống.

NANG CLARITHROMYCIN

Capsulae Clarithromycini

Là nang cứng chứa clarithromycin.

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 clarithromycin, C₃₈H₆₉NO₁₃, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 clarithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch clarithromycin chuẩn.

Nước

Không được quá 6,0 %.

Cân chính xác khoảng 0,25 g bột thuốc, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 110 °C trong 3 h (Phụ lục 9.6).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm natri acetat 0,1 M.

Dung dịch đệm natri acetat 0,1 M: Hòa tan 13,61 g natri acetat trihydrat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch chuẩn, và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng một lượng chính xác dịch lọc với pha động để được dung dịch có nồng độ clarithromycin khoảng 125 µg/ml.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng clarithromycin, C₃₈H₆₉NO₁₃, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp của *methanol* (TT) và dung dịch *kalidihydrophosphat* 0,067 M (65 : 35), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric* (TT). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 nang thuốc, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 0,2 g clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml *methanol* (TT), lắc trong 30 min rồi thêm *methanol* (TT) tới định mức, để lắng. Lấy đúng 3,0 ml dịch ở trên thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Pha clarithromycin chuẩn trong *methanol* (TT), lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch gốc có nồng độ clarithromycin chuẩn chính xác khoảng 625 µg/ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch phân giải: Pha tạp chất E chuẩn của clarithromycin (6,11-di-*O*-methylethylerythromycin A, $C_{39}H_{71}NO_{13}$) trong *methanol* (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 625 µg/ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này và 10,0 ml dung dịch chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột duy trì ở khoảng 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống ký: Triển khai sắc ký đối với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của clarithromycin khoảng 0,75 và của tạp chất E là 1,0. Độ phân giải giữa hai pic clarithromycin và tạp chất E phải không nhỏ hơn 2,0.

Triển khai sắc ký đối với dung dịch chuẩn, xác định trên pic clarithromycin, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 750; hệ số đối xứng không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Triển khai sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{38}H_{69}NO_{13}$ trong clarithromycin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

VIÊN NÉN CLARITHROMYCIN

Tabellae Clarithromycin

Là viên nén bao phim chứa clarithromycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Nước

Không được quá 6,0 %.

Cân chính xác khoảng 0,25 g bột viên, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 110 °C trong 3 h (Phụ lục 9.6).

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)

Môi trường hoà tan: 900 ml dung dịch đệm natri acetat 0,1 M.

Dung dịch đệm natri acetat 0,1 M: Hoà tan 13,61 g natri acetat trihydrat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *acid acetic* 0,1 M (TT).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc với pha động để thu được dung dịch có nồng độ clarithromycin khoảng 125 µg/ml.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp của *methanol* (TT) và dung dịch *kali dihydrophosphat* 0,067 M (65 : 35), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric* (TT). Điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml *methanol* (TT), lắc trong 30 min rồi thêm *methanol* (TT) vừa đủ, để lắng. Lấy 3,0 ml dịch ở trên thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Pha chính xác một lượng clarithromycin chuẩn trong *methanol* (TT), lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 625 µg/ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch phân giải: Pha tạp chất E chuẩn của clarithromycin (6,11-di-*O*-methylerythromycin A, $C_{39}H_{71}NO_{13}$) trong *methanol* (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 625 $\mu\text{g/ml}$. Lấy 10,0 ml dung dịch này và 10,0 ml dung dịch chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến vạch và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột duy trì ở khoảng 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl .

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của clarithromycin khoảng 0,75 và của tạp chất E là 1,0. Độ phân giải giữa pic của clarithromycin và tạp chất E phải không nhỏ hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, xác định trên pic clarithromycin, số địa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 750, hệ số đối xứng không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 2,0 độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clarithromycin của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{38}H_{69}NO_{13}$ trong clarithromycin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

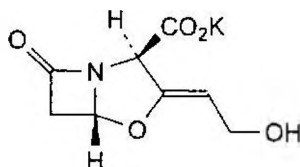
Kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

CLAVULANAT KALI

Kalii clavulanas



$C_8H_8KNO_5$

P.t.l: 237,3

Clavulanat kali là kali (2*R*,3*Z*,5*R*)-3-(2-hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, dạng muối kali của chế phẩm được tạo thành bằng cách nuôi cấy một số chủng *Streptomyces clavuligerus* hoặc bằng các phương pháp khác, phải chứa từ 96,5 % đến 102,0 % $C_8H_8KNO_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong acetone.

Sản xuất

Phương pháp sản xuất, chiết xuất và tinh chế sao cho clavam-2-carboxylat không có hoặc không vượt quá 0,01 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của clavulanat kali chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của ion kali (Phụ lục 8.1).

pH

5,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Dung dịch S: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxide (TT) để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +53° đến +63°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Độ hấp thụ

Tối đa là 0,40 ở bước sóng 278 nm (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 7,0 và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ngay lập tức.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %, đã được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT) và lọc qua màng lọc 0,5 μm .

Pha động B: Pha động A - *methanol* (1 : 1).

Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10 mg clavulanat lithi chuẩn và 10 mg amoxicilin trihydrat chuẩn bằng pha động A và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 → 4	100	0
4 → 15	100 → 50	0 → 50
15 → 18	50	50
18 → 24	50 → 100	50 → 0
24 → 39	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic thứ nhất (clavulanat) và pic thứ 2 (amoxicilin) ít nhất là 13.

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

Bất kỳ một tạp chất nào không được có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %).

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

Các amin mạch thẳng

Không được quá 0,2 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Phương pháp dưới đây có thể dùng để xác định các amin mạch thẳng sau: 1,1-dimethylethylamin; diethylamin; *N,N,N',N'*-tetramethylethyldiamin; 1,1,3,3-tetramethylbutylamin; *N,N'*-diisopropylethyldiamin; 2,2'-oxydi(*N,N*)-dimethylethylamin.

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 50 µl 3-methylpentan-2-on trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân 1,00 g chế phẩm vào ống ly tâm. Thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, 5,0 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), 10,0 ml nước, 5,0 ml 2-methylpropanol (TT) và 5 g natri clorid (TT). Lắc mạnh trong 1 min. Ly tâm để tách lớp. Lấy lớp trên.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 80,0 mg mỗi chất sau: 1,1-dimethylethylamin (Tạp chất II); diethylamin (Tạp chất I); *N, N, N', N'*-tetramethylethyldiamin (Tạp chất J); 1,1,3,3-tetramethylbutylamin (Tạp chất K); *N,N'*-diisopropylethyldiamin (Tạp chất L) và 2,2'-oxybis(*N,N'*-dimethylethylamin) (Tạp chất M) trong dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch này vào ống ly tâm. Thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, 10,0 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), 5,0 ml 2-methylpropanol (TT) và 5 g natri clorid (TT). Lắc mạnh trong 1 min. Ly tâm để tách lớp. Lấy lớp trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (50 m × 0,53 mm), được phủ pha tinh là poly(dimethyl)(diphenyl) siloxan (IT) (bề dày phim 5 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 8 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 7	35
Cột	7 - 10,8	35 → 150
	10,8 - 25,8	150
Buồng tiêm		200
Detector		250

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với 3-methylpentan-2-on (thời gian lưu khoảng 11,4 min): Tạp chất H khoảng 0,55; tạp chất I khoảng 0,76; tạp chất J khoảng 1,07; tạp chất K khoảng 1,13; tạp chất L khoảng 1,33; tạp chất M khoảng 1,57.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của các pic tương ứng với các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dùng cho sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành tiệt khuẩn thì phải đạt yêu cầu phép thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,03 EU/mg. Nếu chế phẩm dùng cho sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành loại bỏ nội độc tố thì phải đạt yêu cầu phép thử Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 4,0 (hòa tan 15 g natri dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng dung dịch acid phosphoric loãng) (5 : 95).

Chỉ pha các dung dịch sau khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch natri acetat 0,41 % đã được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg clavulanat lithi chuẩn trong dung dịch natri acetat 0,41 % đã được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 50,0 mg clavulanat lithi chuẩn và 50,0 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch natri acetat 0,41 % được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic thứ nhất (clavulanat) và pic thứ hai (amoxicilin) ít nhất là 3,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

1 mg clavulanat ($C_8H_9NO_5$) tương đương với 1,191 mg $C_8H_8KNO_5$.

Tính hàm lượng clavulanat $C_8H_9NO_5$ dựa vào diện tích pic clavulanat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_9NO_5$ trong clavulanat lithi chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì bảo quản trong bao gói kín khí và vô khuẩn.

Ghi nhãn

Ghi nhãn thuốc vô khuẩn và không có nội độc tố vi khuẩn, nếu chế phẩm đáp ứng các yêu cầu này.

Loại thuốc

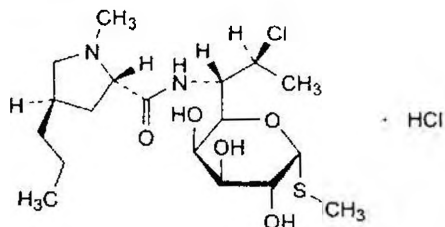
Thuốc ức chế beta-lactamase.

Chế phẩm

Viên nén bột pha hỗn dịch, thuốc tiêm kết hợp với amoxicilin.

CLINDAMYCIN HYDROCLORID

Clindamycin hydrochloridum



$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S \cdot HCl$

P.t.l: 461,5

Clindamycin hydroclorid là methyl 7-cloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[(2S,4R)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-threo-D-galacto-octopyranosid hydroclorid, phải chứa từ 84,0 % đến 93,0 % clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clindamycin hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 2 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và đun nóng trong cách thủy 3 min. Thêm 3 ml dung dịch natri carbonat 10 % (TT) và 1 ml dung dịch natri nitroprusiat 2 % (TT), màu đỏ tía xuất hiện.

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

Bản mỏng: Silica gel G (TT).

Dung môi khai triển: Isopropanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh đến pH 9,6 bằng amoniac - ethyl acetat (20 : 40 : 45). Trộn đều, để yên cho tách lớp và sử dụng lớp trên.

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg clindamycin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg clindamycin hydroclorid chuẩn và 10 mg lincomycin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để bay hơi hết dung môi ngoài không khí. Phun dung dịch kali permanganat 0,1 %. Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách khỏi nhau rõ rệt.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được cho phản ứng A của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được có pH từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +135° đến +150°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg clindamycin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic clindamycin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu tương đối so với pic của clindamycin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A (lincomycin) khoảng 0,4; tạp chất B (clindamycin B) khoảng 0,65; tạp chất C (7-epiclindamycin) khoảng 0,8.

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

Tạp chất B: Diện tích của pic tương ứng với clindamycin B không được lớn hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Tạp chất C: Diện tích của pic tương ứng với 7-epiclindamycin không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (4,0 %). Diện tích pic của bất kỳ tạp chất liên quan nào khác ngoài hai tạp chất trên không được lớn hơn 1/2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %). Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất liên quan không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (6,0 %).

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích pic bằng 0,025 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Nước

Từ 3,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,5: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến 7,5 bằng dung dịch kali hydroxyd 25 %.

Pha động: Dung dịch đệm phosphat pH 7,5 - acetonitril (550 : 450). Tỷ lệ này có thể được điều chỉnh nếu cần (lưu ý: Tăng tỷ lệ acetonitril trong pha động sẽ làm giảm thời gian lưu, giảm tỷ lệ này sẽ làm tăng độ phân giải giữa 7-epiclindamycin và clindamycin).

Dung dịch thử: Sử dụng Dung dịch thử trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Sử dụng Dung dịch đối chiếu (1) trong phần Tạp chất liên quan.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích của pic clindamycin thu được giữa 6 lần sắc ký lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 0,85 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và dung dịch thử với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của clindamycin.

Tính hàm lượng clindamycin từ các diện tích của pic clindamycin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và từ hàm lượng clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, trong clindamycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm lincosamid.

Chế phẩm

Thuốc nang.

NANG CLINDAMYCIN

Capsulae Clindamycini

Là nang cứng có chứa clindamycin 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 clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

Định tính

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

B. Phải có phản ứng đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Nước

Không được quá 7,0 %.

Dùng khoảng 1,00 g bột thuốc (Phụ lục 10.3).

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hoà tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch clindamycin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ tương tự như dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch A (30 : 21).

Dung dịch A: Hoà tan 2,88 g amoni dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh tới pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 80 %.

Dung dịch thử: Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong một nang, nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg clindamycin hydroclorid chuyển vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động tới vạch. Lắc đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg clindamycin hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động vừa đủ 25,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột phải không ít hơn 1300.

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

Tính hàm lượng clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ trong clindamycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

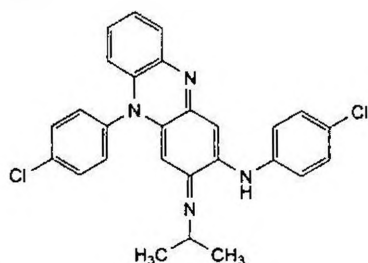
Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

75 mg, 150 mg và 300 mg (tính theo clindamycin).

CLOFAZIMIN**Chlofaziminum**

$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$

P.t.l: 473,4

Clofazimin là N,5-bis(4-clorophenyl)-3-[(1-methylethyl) imono]-3,5-dihydrophenazin-2-amin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn màu nâu đỏ, đa hình. Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clofazimin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm khác so với phổ của clofazimin chuẩn thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong methylen clorid (TT), bốc hơi đến khô và ghi lại phổ của các cần thu được.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Propanol - methylen clorid (6 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg clofazimin chuẩn trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng nằm ngang ngoài không khí trong 5 min. Tiếp tục triển khai sắc ký lần thứ 2 đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. 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 và kích thước.

C. Hòa tan 2 mg chế phẩm trong 3 ml aceton (TT), thêm 0,1 ml acid hydrocloric (TT), màu tím đậm được tạo thành. Thêm 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), dung dịch chuyển sang màu đỏ cam.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Hòa tan 2,25 g natri lauryl sulfat (TT); 0,85 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) và 0,885 g dinatri hydrophosphat (TT) trong nước. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT) và pha loãng thành 500 ml bằng nước. Trộn 35 thể tích dung dịch thu được và 65 thể tích acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg clofazimin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của clofazimin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clofazimin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với clofazimin (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), pic của tạp chất B phải tách khỏi pic của clofazimin đến tận đường nền.

Giới hạn:

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

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

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) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: N,5-bis(4-Chlorophenyl)-3-imino-3,5-dihydro-phenazin-2-amin.

Tạp chất B: 5-(4-Chlorophenyl)-3-[(1-methylethyl)imino]-N-phenyl-3,5-dihydrophenazin-2-amin.

Kiểm loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo Phương pháp 3. Dùng 2,0 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 5 ml methylen clorid (TT), thêm 20 ml aceton (TT) và 5 ml acid acetic khan (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 47,34 mg C₂₇H₂₂Cl₂N₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Điều trị bệnh phong.

Chế phẩm

Nang.

NANG CLOFAZIMIN**Capsulae Clofazimini**

Là nang cứng chứa clofazimin.

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 clofazimin, C₂₇H₂₂Cl₂N₄, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phép thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong mục Định lượng phải có cùng bước sóng hấp thụ cực đại và cực tiểu khi tiến hành đo đồng thời.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄. Trước khi sử dụng, đặt bản mỏng vào bình sắc ký khác đã có sẵn một cốc chứa một lớp mỏng khoảng 25 ml dung dịch amoniac. Đậy nắp kín khoảng 30 min (chú ý không để bản mỏng tiếp xúc với dung dịch amoniac).

Dung dịch amoniac: Lấy 1 ml amoniac (TT) pha loãng thành 100 ml bằng nước, trộn đều (sử dụng trong ngày).

Dung môi khai triển: Methylen clorid - propan-1-ol (10 : 1)

Các dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng clofazimin chuẩn trong methylen clorid (TT) để được dung dịch đối chiếu (1) có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml. Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) với methylen clorid (TT) để được dung dịch đối chiếu (2) và (3) có nồng độ tương ứng khoảng 0,1 mg/ml và 0,04 mg/ml.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 500 mg clofazimin, thêm 25 ml methylen clorid (TT) và 25 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, lắc siêu âm khoảng 30 min. Lấy lớp methylen clorid và lọc qua natri sulfat khan (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 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 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, ngoài vết chính không được có vết phụ nào lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %) và tổng độ đậm của các vết phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử khi so sánh với các vết của các dung dịch đối chiếu không được lớn hơn 2,0 %.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Hòa tan một lượng bột thuốc đã được cân chính xác với *methylen clorid* (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,075 mg/ml, lọc. Lấy 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 50,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol* (TT), lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác clofazimin chuẩn trong *methylen clorid* (TT) để được dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 0,075 mg/ml. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol* (TT), lắc đều.

Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5 ml *methylen clorid* (TT) cho vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol* (TT) đến vạch, lắc đều.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 491 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, với dung dịch mẫu trắng chuẩn bị ở trên.

Tính lượng clofazimin, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, có trong nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của clofazimin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị bệnh phong.

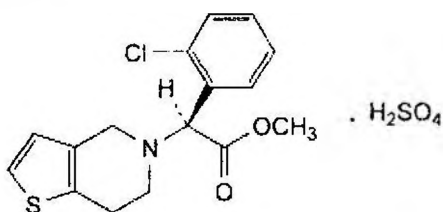
Hàm lượng thường dùng

50 mg.

CLOPIDOGREL HYDROSULFAT

Clopidogrel hydrogenosulfat

Clopidogel bisulfat



$C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$

P.t.l: 419,9

Clopidogrel hydrosulfat là methyl (2S)-(2-chlorophenyl) [6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl]acetatsulfat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Đa hình. Dễ tan trong nước và trong methanol, thực tế không tan trong cyclohexan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

Nhóm II: A, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clopidogrel hydrosulfat chuẩn.

Nếu so sánh phổ có sự sai khác thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *ethanol khan* (TT), bốc hơi các dung dịch đến khô và ghi lại phổ mới của các căn thu được (hoạt chất có thể dính vào bề mặt của dụng cụ sử dụng).

B. Góc quay cực riêng từ +54,0° đến +58,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Ethanol khan* - *heptan* (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 25,0 ml *ethanol khan* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng *heptan* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (có chứa tạp chất B và C) trong 2,5 ml *ethanol khan* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml bằng *heptan* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *silica gel OJ dùng để tách các đồng phân đối quang* (10 µm).

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,25 lần thời gian lưu của clopidogrel.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu để xác định pic của tạp chất B và tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với clopidogrel (thời gian lưu khoảng 18 min): tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của tạp chất C với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0 và tỷ số tín hiệu trên nhiều ít nhất là 20 đối với pic tạp chất C.

Giới hạn:

Tạp chất C không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất C: Methyl (2R)-(2-clorophenyl)[6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl]acetat.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 5 thể tích methanol (TT) với 95 thể tích dung dịch natri pentansulfonat monohy- H_2SO_4 % (TT) đã được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng aci c (TT).

Pha động B: Methanol (TT) - acetonitril (TT) (5 : 95).

Dung môi pha mẫu: Pha động A - acetonitril (TT) (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 65 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của clopidogrel trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 32 mg clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất B và C) trong dung môi pha mẫu, thêm 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 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 - 3	89,5	10,5
3 - 48	89,5 → 31,5	10,5 → 68,5
48 - 68	31,5	68,5

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clopidogrel 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 A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với clopidogrel (thời gian lưu khoảng 25 min): tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 1,1.

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 10; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và pic clopidogrel.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S)-(2-clorophenyl)[6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl]acetic.

Tạp chất B: Methyl (2S)-(2-clorophenyl)[4,7-dihydrothieno[2,3-c]pyridin-6(5H)-yl]acetat.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm. Thay dung môi sau mỗi lần chuẩn độ.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 10 ml acetone (TT), 10 ml methanol (TT) và 30 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tủa có thể tạo thành trong quá trình chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 20,99 mg của $C_{16}H_{18}ClNO_6S_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Úc chế kết tập tiểu cầu.

Chế phẩm

Thuốc viên nén.

VIÊN NÉN CLOPIDOGREL

Tabellae Clopidogreli

Là viên nén hay viên nén bao phim chứa clopidogrel bisulfat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 75 mg clopidogrel và hòa tan trong vừa đủ 100 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Lắc đều, lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 50 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo trong khoảng 250 nm đến 300 nm phải tương ứng với phổ của dung dịch clopidogrel bisulfat đối chiếu có cùng nồng độ clopidogrel, pha trong cùng dung môi.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 240 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch clopidogrel chuẩn được pha bằng cách hòa tan một lượng chính xác clopidogrel bisulfat chuẩn trong 20,0 ml methanol (TT) và tiếp tục pha loãng trong môi trường hòa tan đến nồng độ tương đương nồng độ clopidogrel của dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 7,0: Hòa tan 5,75 g amoni dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng triethylamin (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 7,0 (65 : 35).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg clopidogrel bisulfat chuẩn hòa tan trong methanol (TT) và thêm methanol (TT) vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

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 75 mg clopidogrel vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml methanol (TT), lắc siêu âm trong 10 min, thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) hoặc cột tương đương, được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clopidogrel không được lớn hơn 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, có trong viên dựa vào diện tích pic clopidogrel trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ trong clopidogrel bisulfat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ẩm.

Loại thuốc

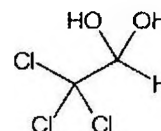
Ức chế kết tập tiểu cầu.

Hàm lượng thường dùng

75 mg. Hàm lượng tính theo clopidogrel.

CLORAL HYDRAT

Clorali hydras



$C_2H_3Cl_3O_2$

P.t.l: 165,4

Cloral hydrat là 2,2,2-tricloroethan-1,1-diol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_2H_3Cl_3O_2$.

Tính chất

Tinh thể trong suốt, không màu, mùi đặc biệt, vị cay. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyc (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

A. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), hỗn hợp trở nên đục và khi đun nóng có mùi cloroform.

B. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 2 ml dung dịch natri sulfit

(TT) màu vàng xuất hiện và nhanh chóng trở nên nâu đỏ. Để yên trong một thời gian ngắn, tủa đỏ có thể xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 20 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Clorid

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Cloral alcoholat

Đun nóng 1,0 g chế phẩm với 10 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), lọc và thêm từng giọt dung dịch iod 0,1 N (CĐ) cho tới khi xuất hiện màu vàng. Để yên 1 h, không được xuất hiện tủa.

Cẩn không bay hơi

Không được quá 0,1 %.

Bốc hơi 2,000 g chế phẩm trên cách thủy. Khối lượng cân không được quá 2 mg.

Định lượng

Hòa tan 4,000 g chế phẩm trong 10 ml nước và thêm 40,0 ml dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ). Để yên chính xác 2 min và chuẩn độ bằng dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ), dùng 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị. Chuẩn độ dung dịch đã trung hòa với dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ), dùng 0,2 ml dung dịch kali cromat (TT) làm chỉ thị. Tính số ml dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ) đã dùng bằng cách lấy thể tích dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ) cho vào lúc bắt đầu chuẩn độ trừ đi thể tích dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ) đã dùng trong lần chuẩn độ đầu tiên và hai phần mười lần thể tích dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) dùng trong lần chuẩn độ thứ hai.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ) tương đương với 165,4 mg $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$.

Bảo quản

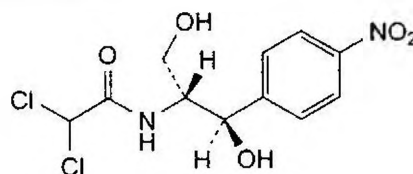
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc ngũ.

CLORAMPHENICOL

Chloramphenicolum



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

P.t.l: 323,1

Cloramphenicol là 2,2-dicloro-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl] acetamid, được điều chế bằng cách nuôi cấy một số chủng *Streptomyces venezuelae* trong môi trường thích hợp và thường được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp. Chế phẩm phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng, trắng xám hoặc trắng vàng hay tinh thể hình kim hoặc phiến dài. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và trong propylen glycol.

Dung dịch trong ethanol thì hữu tuyến, trong ethyl acetat thì tả tuyến.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cloramphenicol chuẩn.

B. Điểm chảy từ 149 °C đến 153 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong phần Táp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của 1 µl dung dịch thử phải tương đương với vết chính của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 1 ml ethanol 50 %, thêm 3 ml dung dịch calci clorid 1 % và 50 mg bột kềm (TT), đun nóng trên cách thủy 10 min. Lọc dung dịch nóng và để nguội. Thêm 0,1 ml benzoyl clorid (TT) và lắc 1 min. Thêm 0,5 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT) và 2 ml cloroform (TT), lắc. Lớp nước có màu đỏ tím nhạt đến đỏ tía.

E. Lấy 50 mg chế phẩm vào chén sứ, thêm 0,5 g natri carbonat khan (TT), đốt trên ngọn lửa trong 10 min, để nguội. Hòa tan cân bằng 5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml nước, dung dịch này phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Lắc 0,1 g chế phẩm với 20 ml nước không có carbon dioxide (TT), thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Không quá 0,1 ml dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) được dùng để làm chuyển màu của chỉ thị.

Góc quay cực riêng

Từ +18,5° đến +20,5° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,5%.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *acetone* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,10 g cloramphenicol chuẩn trong *acetone* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng *acetone* (TT).

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl và 20 µl dung dịch thử, 1 µl dung dịch đối chiếu (1) và 20 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ 20 µl dung dịch thử không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Clorid

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lấy 1,00 g chế phẩm, thêm 20 ml nước và 10 ml acid nitric (TT), lắc trong 5 min. Lọc qua giấy lọc đã được rửa bằng cách lọc nhiều lần, mỗi lần với 5 ml nước cho đến khi 5 ml dịch lọc không bị đục khi thêm 0,1 ml acid nitric (TT) và 0,1 ml dung dịch bạc nitrat 4,25 % (TT). Lấy 15 ml dịch lọc đem thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm dùng để pha chế thuốc tiêm truyền mà không xử lý loại chất gây sốt thì phải đạt yêu cầu phép thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Tiêm 2,5 ml dung dịch chế phẩm trong nước có nồng độ 2 mg/ml cho mỗi kg cân nặng thỏ.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 500,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại bước sóng cực đại 278 nm.

Tính hàm lượng $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 278 nm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng kín, tránh nhiễm khuẩn.

Nhãn

Phải quy định rõ điều kiện bảo quản. Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có chất gây sốt.

Loại thuốc

Kháng khuẩn.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc nhỏ mắt.

NANG CLORAMPHENICOL

Capsulae Chloramphenicoli

Là nang cứng chứa cloramphenicol.

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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,1 g cloramphenicol, lắc với 10 ml *ethanol* (TT), lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Cần thu được dùng trong các phép thử sau:

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cồn trong *ethanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong *ethanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan 10 mg cần thu được trong 2 ml *ethanol* 50 % (TT), thêm 4,5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), 50 mg *kẽm bột* (TT) để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT), sau 2 min thêm 1 g ure (TT), 1 ml dung dịch 2-naphтол trong kiềm (TT) và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột *kẽm*, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, đã hòa tan trong mỗi nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại hấp thụ 278 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

2-Amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang đã trộn đều và nghiền mịn tương ứng với khoảng 40 mg cloramphenicol hòa tan với 100 ml pha động, lắc 10 min để hòa tan, thêm pha động vừa đủ 200,0 ml, trộn đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Chứa 0,0002 % của 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang. Trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với 40 mg cloramphenicol, thêm 4 ml ethanol (TT), lắc đều, pha loãng với nước trong bình định mức 200 ml tới vạch. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với nước vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 278 nm trong cốc dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cloramphenicol theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg.

THUỐC NHỎ MẮT CLORAMPHENICOL

Collyrium Chloramphenicoli

Là dung dịch vô khuẩn của cloramphenicol trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

Lấy một thể tích dung dịch chứa khoảng 50 mg cloramphenicol vào bình lắng gạn, thêm 15 ml nước. Chiết 4 lần, mỗi lần 25 ml ether (TT). Gộp các dịch chiết rồi để bay hơi đến khô. Cẩn thu được làm các phép thử sau:

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cồn trong ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong ethanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan 10 mg cồn thu được trong 2 ml ethanol 50 % (TT), thêm 4,5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), 50 mg kẽm bột (TT) để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT), sau 2 min thêm 1 g ure (TT). 1 ml dung dịch 2-naphтол trong kiềm (TT) và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

pH

Từ 7,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có chứa cloramphenicol 0,050 %.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol chuẩn 0,0040 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Cột Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 20 mg cloramphenicol và pha loãng với nước thành 200,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm nước vừa đủ đến vạch. Lắc kỹ và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. Tính hàm lượng của cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

0,4 %, 0,5 %.

THUỐC NHỎ TẠI CLORAMPHENICOL

Auricularia Chloramphenicoli

Thuốc nhỏ tai cloramphenicol là dung dịch của cloramphenicol trong một dung môi thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ tai và thuốc xịt vào tai" (Phụ lục 1.16) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Chất lỏng trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Chloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 100 mg cloramphenicol với 10 ml ethanol 96 % (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 1 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương đương với vết chính của dung dịch đối chiếu.

B. Pha loãng một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 50 mg cloramphenicol với 10 ml ethanol 50 % (TT). Lấy 2 ml dung dịch thu được thêm 4,5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), 50 mg kẽm bột (TT), để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT), sau 2 min thêm 1 g ure (TT), 1 ml dung dịch 2-naphthol trong kiềm (TT) và 2 ml dung dịch natri hydroxyl 10 M (TT), màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có chứa cloramphenicol 0,050 %.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol chuẩn 0,0025 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Cột Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 25 mg cloramphenicol và pha loãng với nước thành 250,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm nước vừa đủ đến vạch, trộn đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. Tính hàm lượng của cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

Bảo quản

Trong đồ đựng thích hợp, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

0,25 %.

VIÊN NÉN CLORAMPHENICOL***Tabellae Chloramphenicoli***

Là viên nén chứa cloramphenicol.

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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g cloramphenicol, lắc với 10 ml *ethanol* (TT). Lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Cẩn thu được dùng trong các phép thử sau:

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cân trong *ethanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong *ethanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan 10 mg cẩn thu được trong 2 ml *ethanol* 50 % (TT), thêm 4,5 ml *dung dịch acid sulfuric* 1 M (TT), 50 mg *kẽm bột* (TT) để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit* 10 % (TT), sau 2 min thêm 1 g *ure* (TT), 1 ml *dung dịch 2-naphtol* trong *kiềm* (TT) và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 10 M (TT), màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu giò quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, đã hòa tan trong mỗi nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại hấp thụ 278 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

2-Amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 40 mg cloramphenicol, hòa tan với 100 ml pha động, lắc 10 min để hòa tan, thêm pha động vừa đủ 200,0 ml, trộn đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Chứa 0,0002 % của 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 40 mg cloramphenicol, thêm 4 ml *ethanol* (TT), lắc đều, pha loãng với *nước* trong bình định mức 200 ml tới vạch. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với *nước* vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 278 nm trong cốc dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng cloramphenicol theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín, để nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg.

KEM CLORAMPHENICOL VÀ DEXAMETHASON NATRI PHOSPHAT***Cremoris Chloramphenicoli et Dexamethasoni natrii phosphas***

Là kem bôi da có chứa cloramphenicol và dexamethason natri phosphat.

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

Hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Kem màu trắng ngà, thể chất mềm, mịn, đồng nhất.

Định tính

Chuyển một lượng chế phẩm có chứa khoảng 50 mg cloramphenicol vào bình cạn bằng 50 ml ether (TT), thêm 10 ml nước, lắc kỹ rồi để phân lớp hoàn toàn. Chiết thêm 3 lần nữa, mỗi lần 25 ml ether (TT). Gộp các dịch chiết ether rồi để bay hơi đến khô. Cân thu được dùng trong phép thử A, dung dịch nước dùng trong phép thử B như sau:

A. Định tính cloramphenicol

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cân trong ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Định tính dexamethason natri phosphat

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butanol - acid acetic băng - nước (60 : 20 : 20).

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thu được ở trên, nếu cần, với methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ dexamethason natri phosphat 0,05 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch dexamethason natri phosphat 0,05 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa dexamethason natri phosphat 0,05 % và prednisolon natri phosphat 0,05 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, phun lên bản mỏng còn đang nóng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT) và sấy ở 120 °C trong 10 min. Để nguội, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, bằng cả hai cách quan sát, vết chính của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, kích thước và màu sắc. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách nhau hoàn toàn.

C. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cloramphenicol và pic dexamethason natri phosphat thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M - methanol (55 : 45). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn (được pha ngay khi dùng): Hòa tan dexamethason natri phosphat chuẩn và cloramphenicol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ chính xác lần lượt khoảng 20 µg/ml với dexamethason natri phosphat và 200 µg/ml với cloramphenicol (C là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của cloramphenicol và dexamethason natri phosphat), lọc.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 10 mg dexamethason natri phosphat vào cốc có mỏ 200 ml, thêm 70 ml methanol (TT), đặt trong cách thủy sôi, thỉnh thoảng lắc cho tan, chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml đã có sẵn 20 ml methanol (TT). Để nguội về nhiệt độ phòng, thêm methanol (TT) tới vạch, lắc đều. Chuyển 10,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), cột Nucleosil C18 là thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm cho cloramphenicol và 254 nm cho dexamethason natri phosphat.

Tốc độ dòng: 1,0 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 chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số phân giải của pic cloramphenicol và pic dexamethason natri phosphat không được nhỏ hơn 2,5.

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

Tính hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, và dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, có trong 1 g chế phẩm dựa vào các diện tích pic cloramphenicol và dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ trong cloramphenicol chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh, chống viêm dùng ngoài da.

Hàm lượng thường dùng

Dexamethason natri phosphat 0,05 %.

Cloramphenicol 2 %.

THUỐC NHỎ MẮT CLORAMPHENICOL VÀ DEXAMETHASON NATRI PHOSPHAT

Collyrium Chloramphenicoli et Dexamethasoni natrii phosphas

Là dung dịch vô khuẩn của cloramphenicol và dexamethason natri phosphat trong nước cất pha tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

Lấy một thể tích dung dịch chứa khoảng 50 mg cloramphenicol vào bình gạn. Chiết 4 lần, mỗi lần 25 ml ether (TT). Gộp các dịch chiết ether rồi để bay hơi đến khô. Cẩn thu được dùng trong phép thử A, dung dịch nước dùng trong phép thử B như sau:

A. Định tính cloramphenicol.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Chloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cân trong ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong ethanol (TT)

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Định tính dexamethason natri phosphat.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butanol - acid acetic băng - nước (60 : 20 : 20).

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch nước thu được ở trên, nếu cần, với methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ dexamethason natri phosphat 0,05 % trong methanol (TT)

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch dexamethason natri phosphat 0,05 % trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa dexamethason natri phosphat 0,05 % và prednisolon natri phosphat 0,05 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, phun lên bản mỏng còn đang nóng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT) và sấy ở 120 °C trong 10 min.

Để nguội, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, bằng cả hai cách quan sát, vết chính của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, kích thước và màu sắc. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách nhau hoàn toàn.

C. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cloramphenicol và pic dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 6,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M - methanol (55 : 45). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn (được pha ngay khi dùng): Hòa tan dexamethason natri phosphat chuẩn và cloramphenicol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ chính xác lần lượt khoảng 100 µg/ml với dexamethason natri phosphat và 400 µg/ml với cloramphenicol, lọc.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 10 mg dexamethason natri phosphat pha loãng thành 100 ml bằng pha động và trộn đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), cột Nucleosil C18 là thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số phân giải của cloramphenicol và dexamethason natri phosphat không được nhỏ hơn 2,5 (cloramphenicol ra trước).

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, và dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cloramphenicol và dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, trong cloramphenicol chuẩn và hàm lượng của dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

Bảo quản

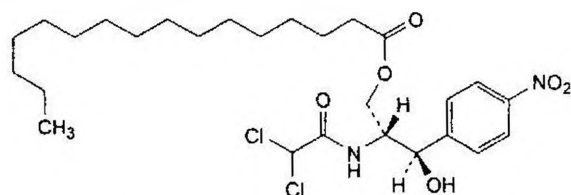
Trong bao bì kín. Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh, chống viêm.

Hàm lượng thường dùng

0,4 % cloramphenicol và 0,1 % dexamethason natri phosphat.

CLORAMPHENICOL PALMITAT***Chloramphenicoli palmitas*** $C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$

P.t.l: 561,6

Cloramphenicol palmitat là (2*R*,3*R*)-2-[(dichloroacetyl)-amino]-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propyl hexadecanoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong n-hexan.

Khoảng nóng chảy từ 87 °C đến 95 °C.

Có tính đa hình. Dạng bền với nhiệt có sinh khả dụng thấp khi dùng đường uống.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel H đã được silan hóa.

Dung môi khai triển: Dung dịch có chứa 10,0 % amoni acetat - ethanol 96 % (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và 5 ml aceton (TT), để yên trong 30 min. Thêm 1,1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và 3 ml aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg cloramphenicol chuẩn trong aceton (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg acid palmitic (TT) trong aceton (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg chế phẩm trong aceton (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, phun lên bản mỏng dung dịch diclorofluorescein 0,02 % và dung dịch rhodamin B 0,01 % trong ethanol 96 %. Để khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử cho ba vết tương ứng với các vết chính của các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

B. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 2 ml pyridin (TT), thêm 2 ml dung dịch kali hydroxyd 10 % (TT). Đun nóng trên cách thủy, màu đỏ tạo thành.

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml ethanol 96 % (TT), thêm 4,5 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT) và 50 mg bột kẽm (TT). Để yên trong 10 min, gạn lấy dịch

trong hoặc lọc nếu cần. Làm lạnh dung dịch trong nước đá và thêm 0,5 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT). Để yên 2 min, thêm 1 g ure (TT), 2 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và 1 ml dung dịch β-naphтол (TT). Màu đỏ tạo thành.

Giới hạn acid

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và ether (TT), làm ấm đến 35 °C. Thêm 0,2 ml dung dịch phenolphthalein (TT). Không quá 0,4 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) được dùng để tạo màu hồng bền vững trong 30 s.

Góc quay cực riêng

Từ +22,5° đến +25,5° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Cloramphenicol tự do

Không được quá 450 phần triệu.

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 80 ml xylene (TT) bằng cách đun nóng nhẹ. Làm nguội, chiết ba lần, mỗi lần với 15 ml nước. Gộp các dịch chiết nước và pha loãng thành 50 ml với nước và lắc với 10 ml toluen (TT). Để yên cho tách lớp, gạn bỏ lớp toluen. Lấy lớp nước đem ly tâm và đo độ hấp thụ A (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 278 nm. Mẫu trắng được chuẩn bị như trên, song không có chế phẩm. Độ hấp thụ của mẫu trắng không được lớn hơn 0,05.

Hàm lượng cloramphenicol tự do (phần triệu) được tính theo công thức:

$$\frac{A \times 10^4}{5,96}$$

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - cloroform - methanol (50 : 40 : 10).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong aceton (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg cloramphenicol palmitat isomer chuẩn trong aceton (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg cloramphenicol dipalmitat chuẩn trong aceton (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg cloramphenicol chuẩn trong aceton (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng aceton (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại

ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, các vết tương ứng với cloramphenicol palmitat isomer và cloramphenicol dipalmitat không được đậm màu hơn các vết của dung dịch đối chiếu (1) và (2) (2,0 %). Bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính và các vết tương ứng với cloramphenicol palmitat isomer, cloramphenicol dipalmitat không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 80 °C; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 0,1 kPa; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 90,0 mg chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml với *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại bước sóng cực đại 271 nm.

Tính hàm lượng $C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 178 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 271 nm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

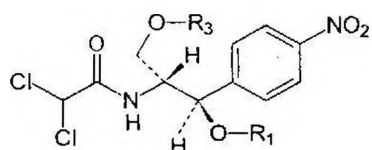
Kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch uống.

CLORAMPHENICOL NATRI SUCCINAT

Chloramphenicoli natrii succinas



Đồng phân 1: R1 = CO-CH₂-CH₂-CO₂Na, R3 = H

Đồng phân 3: R1 = H, R3 = CO-CH₂-CH₂-CO₂Na

$C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$

P.t.l: 445,2

Cloramphenicol natri succinat là hỗn hợp với tỷ lệ khác nhau của natri (2*R*,3*R*)-2-[(dicloroacetyl)amino]-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propyl butandioat (đồng phân 3) và natri (1*R*,2*R*)-2-[(dicloroacetyl)amino]-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)propyl butandioat (đồng phân 1), phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc trắng hơi vàng, hút ẩm. Rất tan trong nước, dễ tan trong *ethanol* 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 2 M - *methanol* - *cloroform* (1 : 14 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml *aceton* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg cloramphenicol natri succinat chuẩn trong 2 ml *aceton* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg cloramphenicol chuẩn trong 2 ml *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử cho hai vết chính có vị trí và kích thước tương ứng với các vết chính của dung dịch đối chiếu (1) và có vị trí khác với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

B. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 1 ml *ethanol* 50 %, thêm 3 ml dung dịch calci clorid 1 % và 50 mg bột kềm (TT), đun nóng trên cách thủy trong 10 min. Lọc dung dịch nóng, làm nguội. Thêm 0,1 ml *benzoyl clorid* (TT) và lắc trong 1 min. Thêm 0,5 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT) và 2 ml *cloroform* (TT) và lắc. Lớp chất lỏng phía trên có màu đỏ tím nhạt đến màu đỏ tía.

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 1 ml *pyridin* (TT), thêm 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và 1,5 ml nước. Đun nóng trong cách thủy trong 3 min, màu đỏ tạo thành. Thêm 2 ml acid nitric (TT) và làm nguội bằng cách cho dòng nước chảy qua. Thêm 1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT), kết tủa màu trắng được tạo thành.

D. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 6,4 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +5,0° đến +8,0° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Cloramphenicol và cloramphenicol dinatri disuccinat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp dung dịch acid phosphoric 2 % - *methanol* - nước (5 : 40 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg cloramphenicol chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg cloramphenicol dinatri disuccinat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động, thêm 5 ml dung dịch (A) và 5 ml dung dịch (B), pha loãng thành 100 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, hai pic tương ứng với các pic của dung dịch đối chiếu (1) và (2) được tách rõ ràng ra khỏi hai pic tương ứng với hai pic chính của dung dịch thử. Điều chỉnh tỷ lệ methanol trong pha động nếu cần thiết.

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

Diện tích của pic tương ứng với cloramphenicol không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %).

Diện tích của pic tương ứng với cloramphenicol dinatri disuccinat không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm dùng để pha chế thuốc tiêm mà không xử lý loại chất gây sốt thì phải đạt yêu cầu phép thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Tiêm 2,5 ml dung dịch chế phẩm trong nước cất để pha thuốc tiêm có nồng độ 2 mg/ml cho mỗi kg cân nặng thỏ.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 500,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại bước sóng cực đại 276 nm.

Tính hàm lượng $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 220 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 276 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, kín và tránh ánh sáng.

Nhãn

Ghi rõ chế phẩm không có chất gây sốt.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CLORAMPHENICOL

Chloramphenicoli pro injectione

Bột pha tiêm cloramphenicol là bột kết tinh vô khuẩn của cloramphenicol natri succinat đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng ngà.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 2 M - methanol - cloroform (1 : 14 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột chế phẩm tương ứng với 50 mg cloramphenicol natri succinat trong 5 ml acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg cloramphenicol natri succinat chuẩn trong 5 ml acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan khoảng 50 mg cloramphenicol chuẩn trong 5 ml acetone (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 2 vết chính tương ứng với 2 vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và có vị trí khác với vị trí của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

B. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 1 ml ethanol 50 % (TT). Thêm 3 ml dung dịch calci clorid 1 % và 50 mg kẽm bột (TT). Đun nóng trên nồi cách thủy 10 min, lọc dung dịch đang nóng, để nguội. Thêm 0,1 ml benzoyl clorid (TT) và lắc trong 1 min. Thêm 0,5 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), 2 ml cloroform (TT) và lắc. Lọc nước có màu đỏ tím đến màu tía.

C. Có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 2,0 g cloramphenicol trong 10 ml nước không có carbon dioxyl (TT). Dung dịch này có pH từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Cloramphenicol và cloramphenicol dinatri disuccinat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol - dung dịch acid phosphoric 2 % (55 : 40 : 5).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột chế phẩm trong pha động để được dung dịch có nồng độ cloramphenicol 0,018 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cloramphenicol dinatri disuccinat chuẩn 0,0005 % trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch cloramphenicol chuẩn 0,0005 % trong pha động.

Dung dịch phân giải: Chứa 0,0005 % cloramphenicol dinatri disuccinat chuẩn và 0,0005 % cloramphenicol chuẩn và 0,025 % chế phẩm trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với các dung dịch trên. Phép thử chỉ có giá trị khi 2 pic trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) được tách rõ ràng khỏi các pic tương ứng với hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử. Điều chỉnh nồng độ methanol trong pha động để đạt yêu cầu trên, nếu cần.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với cloramphenicol và cloramphenicol dinatri disuccinat không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và (1) tương ứng (2 % cho mỗi tạp chất).

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành theo Phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2). Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,0 đơn vị trong 1 ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng

Cân nhanh thuốc trong 10 đơn vị chế phẩm, tính khối lượng trung bình. Trộn đều nhanh, cân một lượng bột chế phẩm tương ứng khoảng 0,200 g cloramphenicol hòa tan trong nước vừa đủ 500,0 ml. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch trên pha loãng với nước thành 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 276 nm, dùng nước làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, trong một đơn vị chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở bước sóng 276 nm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

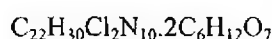
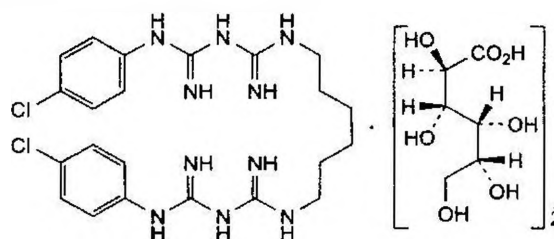
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

1000 mg, tính theo cloramphenicol.

DUNG DỊCH CLORHEXIDIN GLUCONAT

Chlorhexidini digluconatis solutio



P.t.l: 898,0

Dung dịch clorhexidin gluconat là dung dịch trong nước của 1,1'-(hexan-1,6-diyl)bis [5-(4-clorophenyl)-biguanid] di-D-gluconat, phải chứa từ 19,0 % đến 21,0 % $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$.

Tính chất

Chất lỏng gần như không màu hoặc có màu vàng nhạt. Có thể trộn lẫn với nước, tan trong aceton và ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2): Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 40 ml nước, làm lạnh trong nước đá, kiểm hóa bằng cách vừa khuấy vừa thêm từng giọt dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), với chỉ thị là giấy vàng titan (TT), sau đó thêm dư 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Lọc, rửa tủa thu được với nước tới khi dịch rửa hết tính kiềm, kết tinh lại tủa bằng ethanol 70 % (tt/tt) rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Phở hấp thụ hồng ngoại của tủa thu được phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của clorhexidin chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Pha loãng 10,0 ml chế phẩm với nước thành 50 ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml nước.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên trên bản mỏng 5 μ l các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C trong 20 min, để nguội và phun dung dịch kali dicromat 5 % trong dung dịch acid sulfuric 40 %. Sau 5 min quan sát các vết trên bản mỏng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, có cùng màu sắc, vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 40 ml nước, làm lạnh trong nước đá, kiềm hóa bằng cách vừa khuấy vừa thêm từng giọt dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), với chỉ thị là giấy vàng titan (TT), sau đó thêm dư 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Lọc, rửa tủa thu được với nước tới khi dịch rửa hết tính kiềm, kết tinh lại tủa bằng ethanol 70 % (tt/tt) rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Tủa thu được nóng chảy (Phụ lục 6.7) trong khoảng từ 132 °C đến 136 °C.

D. Lấy 0,05 ml chế phẩm, thêm 5 ml dung dịch cetrimid 1 %, 1 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) và 1 ml nước brom (TT), màu đỏ thẫm được tạo thành.

Tỷ trọng

1,06 đến 1,07 (Phụ lục 6.5). Phương pháp dùng picnomet.

pH

Pha loãng 5,0 ml chế phẩm thành 100 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT). Dung dịch thu được phải có pH từ 5,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Cloroanilin

Không được quá 0,25 %.

Pha loãng 2,0 ml chế phẩm thành 100 ml bằng nước. Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 2,5 ml dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) và pha loãng hỗn hợp với nước thành 20 ml thu được dung dịch thử. Lần lượt thêm nhanh và lắc mạnh sau mỗi lần thêm các dung dịch sau: 0,35 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT), 2 ml dung dịch amoni sulfamat 5 %, 5 ml dung dịch naphthyl ethylendiamin dihydroclorid 0,1 %, 1 ml ethanol 96 % (TT) và pha loãng hỗn hợp thành 50 ml với nước, để yên 30 min. Màu lam đỏ của dung dịch tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch được chuẩn bị đồng thời và tương tự như dung dịch thử, nhưng thay 20 ml dung dịch thử bằng hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch cloroanilin 0,010 g/l trong dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT) và 10 ml nước.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Hòa tan 2,0 g natri octansulfonat trong hỗn hợp gồm 120 ml acid acetic băng (TT), 270 ml nước và 730 ml methanol (TT).

Dung dịch thử: Pha loãng 5,0 ml dung dịch chế phẩm thành 50,0 ml với pha động. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch tạo thành và pha loãng bằng pha động thành 50,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 15 mg clorhexidin chuẩn để thử hiệu năng trong pha động vừa đủ 10 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm $\times$ 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột bằng pha động ít nhất 1 h để cho cột ổn định.

Tiêm dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 50 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được giống với sắc ký đồ mẫu của clorhexidin chuẩn để thử hiệu năng, trong đó các pic tạp chất A (1-(4-clorophenyl)-5-[6-(3-cyanoguanidino)-hexyl]biguanid) và pic tạp chất B ([6-[5-(4-cloro-phenyl)guanidino]hexyl]-amino]iminomethyl]-ure) ra trước pic clorhexidin. Nếu cần có thể điều chỉnh nồng độ acid acetic trong pha động (tăng nồng độ acid sẽ làm giảm thời gian lưu).

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Đối với các dung dịch đối chiếu (1) và (2), tiến hành sắc ký tới khi clorhexidin rửa giải hoàn toàn. Thời gian chạy đối với dung dịch thử gấp 6 lần thời gian lưu của pic clorhexidin.

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

Tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

Loại bỏ những pic có thời gian lưu nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần thời gian lưu của pic chính và những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Định lượng

Xác định tỷ trọng của chế phẩm (Phụ lục 6.5). Cân 1,00 g chế phẩm vào cốc có mỏ dung tích 250 ml và thêm 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid percloric 0,1 N (CD) tương đương với 22,44 mg $C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Sát trùng.

Chế phẩm

Dung dịch rửa, dung dịch súc miệng, gel hỗn hợp clorhexidin và lidocain, gel hỗn hợp clorhexidin và lignocain.

CLOROFORM*Chloroformium***Tricloromethan**CHCl₃

P.t.l: 119,4

Cloroform là tricloromethan có thể chứa 1,0 % đến 2,0 % ethanol hoặc 50 mg amylen trong một lít.

Tính chất

Chất lỏng không màu, dễ bay hơi. Khó tan trong nước, trộn lẫn được với ethanol, ether, các dầu béo, tinh dầu và đa số các dung môi hữu cơ theo mọi tỷ lệ.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm được xác định sau khi đã rửa chế phẩm với nước và làm khan bằng *natri sulfat khan* (TT) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của cloroform.

Khoảng chừng cất

Không được quá 5,0 % (tt/tt) chưng cất được dưới 60 °C và phần còn lại chưng cất được ở nhiệt độ 60 °C đến 62 °C (Phụ lục 6.8).

Khối lượng riêng

Từ 1,474 g/ml đến 1,479 g/ml (Phụ lục 6.5).

Giới hạn acid - kiềm

Dung dịch S: Lắc 10,0 ml chế phẩm với 20,0 ml nước vừa đun sôi để nguội trong 3 min. Để phân lớp, lấy lớp nước. Lấy 5,0 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch quỳ* (TT) trung tính. Màu của dung dịch này phải giống màu thu được khi thêm 0,1 ml *dung dịch quỳ* (TT) trung tính vào 5,0 ml nước vừa đun sôi để nguội.

Clorid

Lấy 5,0 ml dung dịch S, thêm 5,0 ml nước và 0,2 ml *dung dịch bạc nitrat 5 %* (TT). Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2).

Clor tự do

Lấy 10,0 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch kẽm iodid 5,0 %* (TT) và 0,1 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT). Dung dịch không được có màu xanh.

Aldehyd

Lắc 5,0 ml chế phẩm với 5 ml nước và 0,2 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm* (TT), trong ống nghiệm có nắp. Để chỗ tối 15 min. Cả 2 lớp không được có màu, hoặc chỉ được có màu vàng nhạt.

Các hợp chất clor khác

Lắc 20,0 ml chế phẩm trong 5 min với 10,0 ml *acid sulfuric* (TT) trong bình có nút mài đã tráng trước bằng *acid sulfuric* (TT). Để chỗ tối 30 min. Bỏ lớp acid. Lắc 15 ml lớp cloroform ở trên với 30,0 ml nước trong bình có nút mài trong 3 min. Để phân lớp. Cho vào lớp nước 0,2 ml *dung dịch bạc nitrat 5 %* (TT). Để chỗ tối 5 min. Dung dịch không được đục.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch (1): Chứa 0,2 % *carbon tetraclohid* (tt/tt); 0,2 % *1,1,1-tricloroethan* (chất chuẩn nội) (tt/tt); 0,2 % *dicloromethan* (tt/tt); 0,2 % *ethanol* (tt/tt); 0,5 % *bromocloromethan* (tt/tt) và 0,2 % chế phẩm (tt/tt) trong *propan-1-ol*.

Dung dịch (2): Chế phẩm.

Dung dịch (3): Chứa *1,1,1-tricloroethan* (chất chuẩn nội) 0,2 % (tt/tt) pha trong chế phẩm.

Dung dịch (4): Là *propan-1-ol*.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (4 m × 3,0 mm) được nhồi bằng *kieselguhr* đã được rửa bằng acid (từ 60 mesh đến 100 mesh) và được bao bằng *di-2-cyanoethyl ether* 15 % (kl/kl).

Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí*, lưu lượng 30 ml/min.

Nhiệt độ: Cột ở 40 °C, buồng tiêm ở 100 °C.

Detector ion hóa ngọn lửa ở 100 °C.

Thể tích tiêm: 0,1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch (1):

Tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực cột, được xác định trên pic cloroform thu được trên sắc ký đồ của dung dịch (1), có số đĩa lý thuyết lớn hơn 700 đĩa trên một mét và tổng số số đĩa lý thuyết lớn hơn 2500.

Các pic trên sắc ký đồ của dung dịch (1) được rửa giải theo thứ tự là: Carbon tetraclohid; 1,1,1-tricloroethan; dicloromethan; cloroform; ethanol; bromocloromethan; propan-1-ol (dung môi).

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch (4) để loại trừ ảnh hưởng của các pic phụ từ dung môi lên các pic trên sắc ký đồ của dung dịch (1).

Tiến hành sắc ký với dung dịch (3), trên sắc ký đồ thu được: Tỷ lệ diện tích của các pic carbon tetraclohid, dicloromethan, bromocloromethan với diện tích pic 1,1,1-tricloroethan (chất chuẩn nội) không được lớn hơn các tỷ lệ này trên sắc ký đồ của dung dịch (1) và tỷ lệ của diện tích bất kỳ pic phụ nào khác rửa giải trước pic dung môi (ngoại trừ pic ethanol) so với diện tích pic 1,1,1-tricloroethan (chất chuẩn nội) cũng không được lớn hơn tỷ lệ diện tích pic cloroform so với diện tích pic 1,1,1-tricloroethan (chất chuẩn nội) trên sắc ký đồ của dung dịch (1).

Tính hàm lượng phần trăm theo thể tích của từng tạp chất xác định ở trên và của từng tạp chất khác được coi là có đáp ứng như cloroform.

Tổng hàm lượng của tất cả các tạp chất không được quá 1,0 % (tt/tt).

Ghi chú:

Tạp chất A: Carbon tetraclohid.

Tạp chất B: Dicloromethan.

Tạp chất C: Bromocloromethan.

Ethanol

Phép thử áp dụng cho cloroform có chứa ethanol.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch (1): Chứa 1,0 % ethanol tuyệt đối (tt/tt) và 1,0 % propan-1-ol (chất chuẩn nội) (tt/tt) trong nước.

Dung dịch (2): Là chế phẩm.

Dung dịch (3): Chứa 1,0 % chất chuẩn nội (tt/tt) pha trong chế phẩm.

Tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch (2), chiều cao của đáy hõm phân tách pic ethanol và pic cloroform phải nhỏ hơn 15 % chiều cao của pic ethanol.

Tính hàm lượng phần trăm của ethanol từ diện tích của pic ethanol và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ dung dịch (1) và (3).

Chất không bay hơi

Không được quá 0,004 %.

Lấy 25,0 ml chế phẩm cho vào cốc thủy tinh đã cân bị sẵn. Bốc hơi cách thủy đến khô. Sấy cân ở 105 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng cân không được quá 1 mg.

Bảo quản

Trong lọ thủy tinh tối màu nút kín. Để chỗ mát, tránh ánh sáng.

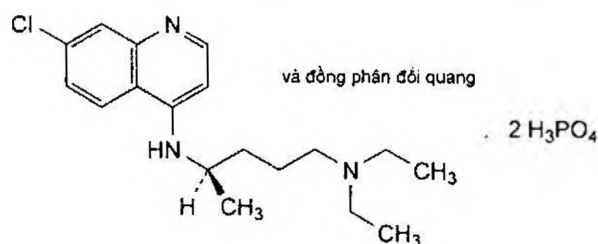
Nhãn

Nhãn phải ghi rõ là chứa ethanol hay amylen.

CLOROQUIN PHOSPHAT

Cloroquini phosphas

Cloroquin diphosphat, nivaquin phosphat, aralen



P.t.l: 515,9

Cloroquin phosphat là (RS)-4-(7-chloro-4-quinolylamino) pentyl-diethylamin diphosphat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, không mùi, vị đắng, dễ biến màu khi để ngoài ánh sáng, dễ hút ẩm.

Dễ tan trong nước, rất khó tan trong cloroform, ethanol 96 %, ether và methanol. Tồn tại ở 2 dạng, một dạng chảy ở khoảng 195 °C và dạng khác chảy ở khoảng 218 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), chiết 2 lần, mỗi lần với 20 ml methylen clorid (TT). Rửa dịch methylen clorid với nước, làm khan bằng natri sulfat khan (TT), làm bay hơi đến khô và hòa lẫn trong 2 ml methylen clorid (TT).

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch này phải giống phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dung dịch thu được từ 80 mg cloroquin sulfat chuẩn với cách chuẩn bị tương tự.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,001 % trong nước ở bước sóng từ 210 nm đến 370 nm cho các cực đại hấp thụ lần lượt ở 220 nm, 235 nm, 256 nm, 329 nm và 342 nm. A (1 %, 1 cm) tương ứng lần lượt là 600 đến 660; 350 đến 390; 300 đến 330; 325 đến 355 và 360 đến 390.

C. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 20 ml nước, thêm 5 ml dung dịch acid picric (TT) sẽ xuất hiện tủa vàng. Lọc và rửa tủa lần lượt với nước, ethanol 96 % (TT) và methylen clorid (TT). Tủa này có điểm chảy từ 206 °C đến 209 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml methylen clorid (TT). Lọc nước sau khi được acid hóa bằng acid nitric (TT) cho phản ứng của phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN₅ hay VL₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT), pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

pH của dung dịch S phải từ 3,8 đến 4,3 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - cyclohexan - diethylamin (50 : 40 : 10).

Dung dịch thử: Dung dịch 5,0 % chế phẩm trong nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch 0,050 % chế phẩm trong nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch 0,025 % chế phẩm trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử cũng không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và không có quá một vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 5 ml dung dịch amoniac 13,5 M (TT) và lắc với 40 ml methylen clorid (TT). Lọc lấy lớp nước, trung hòa dịch lọc bằng acid acetic băng (TT), đun nóng trên cách thủy để loại hết methylen clorid, làm lạnh và pha loãng với nước vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch này tiến hành theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 2 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; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Cân 0,200 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml acid acetic khan (TT), thêm 2 giọt dung dịch tím tinh thể (TT). Định lượng bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) cho tới khi dung dịch chuyển sang màu xanh lục hoặc có thể xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 25,79 mg $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Trị sốt rét.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên bao đường, viên nén.

VIÊN NÉN CLOROQUIN PHOSPHAT

Tabellae Chloroquini phosphatis

Là viên nén chứa cloroquin phosphat.

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 cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 15 mg cloroquin phosphat trong 100 ml nước, trộn đều và lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ của dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có nồng độ tương đương, được chuẩn bị bằng cách hòa tan một lượng thích hợp cloroquin phosphat chuẩn trong nước và đo đồng thời. Tỷ số độ hấp thụ A_{343}/A_{329} phải từ 1,00 đến 1,15.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg cloroquin phosphat với 20 ml nước, lọc. Thêm 5 ml dung dịch acid

picric 1 % (TT), có tua màu vàng. Lọc hút chân không qua màng lọc 0,45 μm và rửa tua với nước đến khi nước rửa không màu. Làm khô tua trong bình hút ẩm có chứa silica gel. Tua thu được phải có điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 205 °C đến 210 °C.

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

D. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g cloroquin phosphat, thêm 25 ml nước, lắc, lọc. Thêm vào dịch lọc 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT) và chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml ether (TT). Lọc nước, sau khi trung tính bằng dung dịch acid nitric loãng (TT), cho phản ứng của phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cách khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với nước để thu được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 343 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có cùng nồng độ pha trong nước.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - cyclohexan - diethylamin (50 : 40 : 10).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 1 g cloroquin phosphat, thêm 20 ml nước, lắc 30 min, ly tâm và dùng lớp chất lỏng ở trên, nếu cần thì lọc qua phễu thủy tinh xốp.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử với nước thành 100 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 25 ml dung dịch đối chiếu (1) với nước thành 50 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí và quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và không có quá một vết đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đậm - methanol (78 : 22).

Dung dịch đậm: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat(TT) trong 2 lít nước. Thêm 2,0 ml acid perchloric (TT), trộn đều và điều chỉnh tới pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % trong nước.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 15 mg cloroquin phosphat chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml nước, lắc siêu âm trong 20 min, bổ sung nước đến định mức. Lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % và amodiaquin hydroclorid chuẩn 0,015 % trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Thời gian lưu tương đối của cloroquin phosphat là 1 và amodiaquin là 1,3; độ phân giải giữa amodiaquin và cloroquin phosphat không nhỏ hơn 1,5; hệ số đối xứng của cả hai pic không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$, trong viên dựa vào diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{26}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ của cloroquin phosphat chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

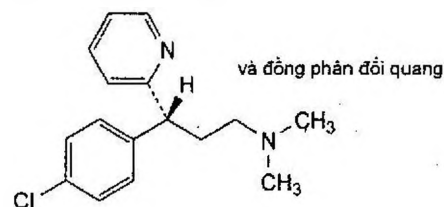
Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

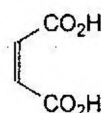
50 mg, 500 mg.

CLORPHENIRAMIN MALEAT

Chlorpheniramin maleas



$C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$



P.t.l: 390,9

Clorpheniramin maleat là (3*RS*)-3-(4 clorophenyl)-*N,N*-dimethyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amin hydrogen (Z)-butendioat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clorpheniramin maleat chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 130 °C đến 135 °C (Phụ lục 6.7).

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của mẫu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10°.

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đậm pH 3,0 (20 : 80).

Dung dịch đậm pH 3,0: Dung dịch amoni dihydrophosphat (TT) 0,857 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg tạp chất C chuẩn của clorpheniramin trong 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg 2,2'-dipyridylamin (TT) (tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan tạp chất A chuẩn của clorpheniramin có trong 1 lọ chuẩn trong 2 ml dung dịch thử, siêu âm trong 5 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của clorpheniramin.

Thời gian lưu tương đối so với clorpheniramin (thời gian lưu khoảng 11 min): Acid maleic khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 3,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất C với pic của clorpheniramin ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,5; tạp chất B là 1,4.

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

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

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %); bỏ qua pic của mẫu trắng và acid maleic.

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-(4-lorophenyl)-4-(dimethylamino)-2-[2-(dimethylamino) ethyl]butannitril.

Tạp chất B: *N*-(Pyridin-2-yl)pyridin-2-amin(2,2'-dipyridylamin).

Tạp chất C: (3*RS*)-3-(4-Clorophenyl)-*N*-methyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amin.

Tạp chất D: (2*RS*)-2-(4-Clorophenyl)-4-(dimethylamino)-2-(pyridin-2-yl)butannitril.

Kiểm loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,150 g chế phẩm trong 25 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 19,54 mg C₂₀H₂₃ClN₂O₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H₁.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CLORPHENIRAMIN

Tabellae Chlorpheniramini

Là viên nén chứa clorpheniramin maleat.

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 clorpheniramin maleat, C₁₆H₁₉ClN₂·C₄H₄O₄, từ 90,0 % 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 GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 1 M - methanol - ethyl acetat (20 : 30 : 50)

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg clorpheniramin maleat với cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cẩn trọng 1 ml cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clorpheniramin maleat chuẩn 0,5 % trong cloroform (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phun thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT) lên bản mỏng. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Diethylamin - cloroform - cyclohexan (10 : 40 : 50)

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 50 mg clorpheniramin maleat với cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cẩn trọng 1 ml cloroform (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử với cloroform (TT) thành 500 thể tích.

CLORPROMAZIN HYDROCLORID

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Bỏ qua các vết tại điểm xuất phát.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cách khuấy.

Môi trường hòa tan: Pha loãng 2,5 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) với nước thành 250 ml.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ của dịch lọc thu được ở bước sóng 264 nm. Tính lượng clorpheniramin maleat đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm), lấy 217 là giá trị A (1 %, 1 cm) của clorpheniramin maleat ở bước sóng 264 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một viên cho vào bình định mức dung tích 25 ml nếu là viên có hàm lượng 2 mg hoặc bình định mức dung tích 50 ml nếu là viên có hàm lượng 4 mg, thêm 20 ml pha động, lắc đến khi viên rã hoàn toàn, thêm pha động đến vạch, lắc kỹ và lọc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 11,5 g amoni dihydrophosphat (TT) trong nước, thêm 1 ml acid phosphoric (TT) và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (20 : 80). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng clorpheniramin maleat chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,08 mg/ml.

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 4 mg clorpheniramin maleat vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Thứ tự rửa giải lần lượt là acid maleic, clorpheniramin. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết tính trên pic clorpheniramin không nhỏ hơn 4000.

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

Tính hàm lượng clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic clorpheniramin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ trong clorpheniramin maleat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

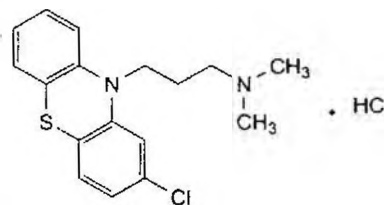
Kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg.

CLORPROMAZIN HYDROCLORID

Chlorpromazini hydrochloridum



$C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$

P.t.l: 355,3

Clorpromazin hydroclorid là 3-(2-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã được làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Bị phân hủy khi tiếp xúc với ánh sáng và không khí.

Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clorpromazin hydroclorid chuẩn. Xác định bằng dung dịch chế phẩm 6,0 % trong methylen clorid (TT), sử dụng cốc đo dày 0,1 mm.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 500,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng

5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Ở dải bước sóng từ 230 nm đến 340 nm, dung dịch thu được có 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 254 nm và 306 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 254 nm từ 890 đến 960. (Chú ý: Chuẩn bị các dung dịch dưới ánh sáng dịu và đo ngay).

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

Bản mỏng: Kieselguhr G trắng sẵn. Thẩm ướt bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng vào bình kín chứa dung dịch 10 % (tt/tt) *phenoxyethanol* (TT) và 5 % *macrogol 300* (TT) trong *acetone* (TT) sao cho bản mỏng ngập 5 mm. Khi dung dịch thẩm lên đến ít nhất 17 cm tính từ mép dưới lấy bản mỏng ra để tiến hành sắc ký ngay lập tức. Tiến hành triển khai sắc ký cùng chiều với chiều thẩm ướt.

Dung môi khai triển: Hỗn hợp chứa 50 ml *ether dầu hòa* (khoảng sôi 50 °C - 70 °C) (TT) và 1 ml *diethylamin* (TT) bão hòa *phenoxyethanol* (TT) (thêm 3 - 4 ml *phenoxyethanol* (TT) vào hỗn hợp dung dịch trên lắc đến khi có độ đục đồng nhất, gạn bỏ phần *phenoxyethanol* thừa).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *cloroform* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg clorpromazin hydroclorid chuẩn trong *cloroform* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong điều kiện tránh ánh sáng tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và quan sát dưới ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 365 nm trong vài phút. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, huỳnh quang và kích thước.

Phun dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT), vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng màu với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và ổn định trong khoảng ít nhất 20 min như vết đối chiếu.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Dung dịch chế phẩm 10 % trong nước không có carbon dioxyl (TT) có pH 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và đo pH của dung dịch ngay sau khi pha.

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Aceton - dimethylamin - cyclohexan (10 : 10 : 80).

Hỗn hợp dung môi: Diethylamin - methanol (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan tạp chất F chuẩn của clorpromazin có trong 1 lọ chuẩn vào 2 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 300 µl dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,10 chế phẩm vào hỗn hợp dung môi, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 254 nm.

Giá trị R_f của tạp chất F khoảng 0,5, của clorpromazin khoảng 0,6. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) vết của tạp chất F và clorpromazin tách rõ ràng.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với tạp chất F không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Pha động: Trộn 0,2 thể tích *thiodiethylen glycol* (TT) với 50 thể tích *acetonitril* (TT) và 50 thể tích của dung dịch acid trifluoroacetic 0,5 % (tt/tt) đã được điều chỉnh đến pH 5,3 bằng *tetramethylen-diamin* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 4 mg tạp chất D chuẩn của clorpromazin trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Thêm 1 ml dung dịch thử vào 1 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4,0 mg tạp chất A chuẩn của clorpromazin trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg promazin hydroclorid chuẩn (tạp chất C) và 4 mg tạp chất E chuẩn của clorpromazin trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của clorpromazin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A; sử dụng sắc

ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất C và tạp chất E; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với clorpromazin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 3,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của clorpromazin ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng hàm lượng của tất cả các tạp chất không được quá 1,0 %. Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-(2-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin S-oxyl (clorpromazin sulfoxyl).

Tạp chất B: N-[3-(2-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)propyl]-N,N,N'-trimethylpropan-1,3-diamin.

Tạp chất C: 3-(10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin (promazin).

Tạp chất D: 3-(2-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N-methylpropan-1-amin (desmethylclorpromazin).

Tạp chất E: 2-cloro-10H-phenothiazin.

Tạp chất F: 3-(4-cloro-10H-phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dung môi: Nước.

Lấy 0,25 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 8. Dùng 0,25 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ) và 50 ml ethanol 96 % (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 35,53 mg $C_{17}H_{19}ClN_2S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống loạn thần; đối kháng thụ thể dopamin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, dung dịch uống, viên nén.

THUỐC TIÊM CLORPROMAZIN HYDROCLORID

Injectio Chlorpromazini hydrochloridi

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

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

Hàm lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

Định tính

A. Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 0,1 g clorpromazin hydroclorid, thêm 20 ml nước và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Lắc đều và chiết với 25 ml ether (TT). Rửa lớp ether 2 lần, mỗi lần với 5 ml nước. Lọc dịch chiết ether qua natri sulfat khan (TT), bay hơi dịch chiết ether. Hòa cần thu được trong 1 ml cloroform (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của clorpromazin.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (trong phần Định lượng) ở khoảng bước sóng từ 220 đến 340 nm phải có 2 cực đại hấp thụ ở 254 nm và 306 nm.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - acetone - diethylamin (80 : 10 : 10).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm, nếu cần, với hỗn hợp methanol - diethylamin (95 : 5)

đã được dung dịch chứa clorpromazin hydroclorid 0,5 %.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 20 thể tích bằng hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ một vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) và không có quá 1 vết phụ có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 6,9 EU trong 1 mg clorpromazin hydroclorid.

Định lượng

Tiến hành phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

Hòa loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ clorpromazin hydroclorid khoảng 0,0005 %. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 915 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 254 nm.

Bảo quản

Đề nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống loạn thần, chống nôn, chống rối loạn vận động.

Hàm lượng thường dùng

25 mg/ml.

VIÊN NÉN CLORPROMAZIN HYDROCLORID

Tabellae Chlorpromazini hydrochloridi

Là viên nén bao chứa clorpromazin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 40 mg clorpromazin hydroclorid, thêm 10 ml *nước* và 2 ml *dung*

dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Lắc đều và chiết với 15 ml *ether (TT)*. Rửa lớp *ether* 2 lần, mỗi lần với 5 ml *nước*. Lọc dịch chiết *ether* qua *natri sulfat khan (TT)*, bay hơi dịch chiết *ether*. Hòa cần thu được trong 0,4 ml *cloroform (TT)*. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của clorpromazin.

B. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (trong phần Định lượng) ở khoảng bước sóng từ 220 đến 340 nm phải có 2 cực đại hấp thụ ở 254 nm và 306 nm.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 25 mg clorpromazin hydroclorid với 25 ml *nước*. Lọc, dịch lọc cho phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - acetone - diethylamin (80 : 10 : 10).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên đã nghiền nhỏ tương ứng với 0,1 g clorpromazin hydroclorid với 10 ml hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (không kể vết còn lại ở điểm xuất phát) không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng một thể tích thích hợp dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ clorpromazin hydroclorid khoảng 0,0005 %. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, được hòa tan, lấy 915 là giá trị A (1 %, 1 cm) của clorpromazin hydroclorid trong môi trường hòa tan ở cực đại hấp thụ 254 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Thực hiện trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên, loại bỏ lớp vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg clorpromazin hydroclorid cho vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 150 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), lắc khoảng 15 min, thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) đến vạch, trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, hút chính xác 5 ml dịch lọc, thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) vừa đủ 100,0 ml. Đo ngay độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch này ở bước sóng cực đại 254 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Tính hàm lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 915 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại hấp thụ 254 nm.

Bảo quản

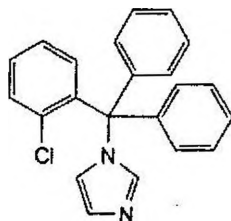
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống loạn thần, chống nôn, chống rối loạn vận động.

Hàm lượng thường dùng

10 mg và 25 mg.

CLOTRIMAZOL**Clotrimazolum**

$C_{22}H_{17}ClN_2$

P.t.l: 344,8

Clotrimazol là 1-[(2-clorophenyl)diphenylmethyl]-1H-imidazol, phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % $C_{22}H_{17}ClN_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clotrimazol chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 141 °C đến 145 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac 18 M - propanol - toluen (0,5 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg clotrimazol chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) và 0,5 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng acetonitril (TT₁). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng acetonitril (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan clotrimazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B và F) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml acetonitril (TT₁).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg imidazol chuẩn (tạp chất D) và 5,0 ml tạp chất E chuẩn của clotrimazol trong acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng acetonitril (TT₁).

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 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 - 3	75	25
3 - 25	75 → 20	25 → 80
25 - 30	20	80

Thời gian lưu tương đối so với clotrimazol (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất D khoảng 0,1; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 1,5; tạp chất A khoảng 1,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất F với pic của clotrimazol ít nhất là 1,5; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo clotrimazol chuẩn dùng để định tính pic.

Giới hạn:

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

Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

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

Các 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) (0,10 %).

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) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-chlorophenyl)diphenylmethanol.

Tạp chất B: 1-[(4-chlorophenyl)diphenylmethyl]-1H-imidazol.

Tạp chất C: 1-cloro-2-(clorodiphenylmethyl)benzen.

Tạp chất D: Imidazol.

Tạp chất E: (2-chlorophenyl) phenylmethanon (2-cloro-benzophenon).

Tạp chất F: 1-(triphenylmethyl)-1H-imidazol (desclo-ro-clotrimazol).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6). Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 80 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), dùng *dung dịch naphtholbenzein* (TT) làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang màu xanh lục.
1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 34,48 mg $C_{22}H_{17}ClN_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Chế phẩm

Viên đặt, kem thuốc.

KEM CLOTRIMAZOL

Cremoris Clotrimazoli

Là kem bôi da có chứa clotrimazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Kem mịn màu trắng sữa, đồng nhất, hầu như không mùi.

Định tính

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

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Lây ether ethylic (TT) cho vào trong bình sắc ký. Sau đó, đặt cốc thủy tinh đựng sẵn 25 ml *amoniac 13,5 M* (TT) vào trong bình sắc ký trên, đậy kín, để bão hòa dung môi.

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm có chứa khoảng 20 mg clotrimazol với 20 ml ethanol (TT). Đặt trên bếp cách thủy cho chế phẩm chảy lỏng, khuấy kỹ để hòa tan hoạt chất. Sau đó đặt vào nước đá trong khoảng 20 min. Lọc lấy dung dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clotrimazol chuẩn 0,1 % trong ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi một dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm hoặc phun thuốc thử Dragendorff (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch dikali hydrophosphat 0,44 % (70 : 30) (thay đổi tỷ lệ nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg clotrimazol chuẩn, hòa tan trong ethanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính một lượng chế phẩm có chứa khoảng 30 mg clotrimazol vào cốc, thêm 25 ml ethanol (TT), đặt trên bếp cách thủy khuấy cho tan, để lạnh trong nước đá ít nhất 30 min. Gạn và lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng ethanol (TT). Tiếp tục chiết như trên 2 lần nữa, mỗi lần 10 ml ethanol (TT). Rửa cốc và giấy lọc bằng ethanol (TT). Tập trung các dịch lọc và dịch rửa, thêm ethanol (TT) cho vừa đủ 50,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 đến 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 2500. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clotrimazol trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng clotrimazol, C₂₂H₁₇ClN₂, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₂H₁₇ClN₂ trong clotrimazol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để ở nơi khô và mát.

Loại thuốc

Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Hàm lượng thường dùng

1 %, 3 %.

VIÊN NÉN ĐẶT ÂM ĐẠO CLOTRIMAZOL
Tabellae vaginalis Clotrimazoli

Là viên nén đặt âm đạo có chứa clotrimazol.

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 clotrimazol, C₂₂H₁₇ClN₂, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac - propanol - toluen (0,5 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g clotrimazol với 10 ml ethanol (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clotrimazol chuẩn 1 % trong ethanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp 30 thể tích dung dịch acid phosphoric 0,02 M và 70 thể tích methanol (TT), điều chỉnh đến pH 7,5 với dung dịch triethylamin 10 % trong methanol.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg clotrimazol chuẩn, hòa tan với 70 ml methanol (TT) và thêm dung dịch acid phosphoric 0,02 M vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng chính xác 1 thể tích dung dịch này thành 5 thể tích với một hỗn hợp gồm 70 thể tích methanol (TT) và 30 thể tích dung dịch acid phosphoric 0,02 M.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g clotrimazol, thêm 50 ml methanol (TT), lắc 20 min, pha loãng thành 250 ml với methanol (TT). Lọc, lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 60 ml methanol (TT) và thêm dung dịch acid phosphoric 0,02 M vừa đủ 100,0 ml, lọc.

Điều kiện sắc ký :

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 2500.

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

Tính hàm lượng clotrimazol, C₂₂H₁₇ClN₂, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₂H₁₇ClN₂ trong clotrimazol chuẩn.

Bảo quản

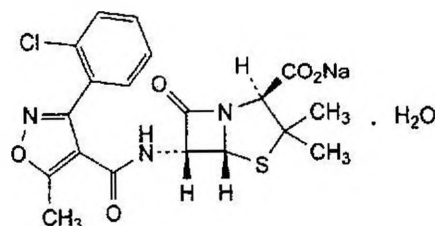
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Hàm lượng thường dùng

100 mg và 500 mg.

CLOXACILIN NATRI
Cloxacilinum natricum


C₁₉H₁₇ClN₃NaO₅S.H₂O

P.t.l: 475,9

Cloxacilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat monohydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước và methanol, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cloxacilin natri chuẩn. Chuẩn bị mẫu dạng đĩa nén.

B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng như mô tả trong phần Định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

C. Tiến hành phản ứng B trong phép thử phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

D. Chế phẩm cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) tại bước sóng 430 nm không được quá 0,04.

pH

Từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +160° đến +169° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước 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: Trộn 25 thể tích acetonitril (TT) và 75 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % (TT) đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg cloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (2) thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg flucloxacilin natri

chuẩn và 5 mg cloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (2), (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của cloxacilin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của cloxacilin (pic thứ nhất) với pic của flucloxacilin (pic thứ hai) ít nhất là 2,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Diện tích pic của bất kỳ tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

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 (2) (5,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (4*S*)-2-[carboxy[[[3-(2-clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid peniciloic của cloxacilin).

Tạp chất B: (2*RS*,4*S*)-2-[[[3-(2-clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid peniloic của cloxacilin).

Tạp chất C: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilanic).

Tạp chất D: Acid 3-(2-clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxylic.

Tạp chất E: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (6-APA cloxacilin amid).

N,N-dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước

Từ 3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,20 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm được dự định để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có các phương pháp thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

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), dung dịch đối chiếu (1).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cloxacilin natri trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng của cloxacilin natri, $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của cloxacilin natri chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nhiệt độ không được quá 25 °C. Nếu chế phẩm là vô trùng, bảo quản trong bao bì kín, vô trùng.

Nhãn

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

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Nang, thuốc tiêm truyền.

NANG CLOXACILIN

Capsulae Cloxacillini

Là nang cứng chứa cloxacilin natri.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau.

Hàm lượng cloxacilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

B. Hòa tan khoảng 50 mg chế phẩm trong 2 ml nước, lọc. Acid hóa dịch lọc bằng dung dịch acid acetic loãng (TT), thêm 1 ml dung dịch magnesi uranyl acetat (TT), cọ thành ống nghiệm bằng một đũa thủy tinh nếu cần, sẽ cho tủa kết tinh vàng.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng pha động để thu được dung dịch thử có nồng độ cloxacilin 0,01 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn, dung dịch thử. Tính hàm lượng cloxacilin đã hòa tan dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cloxacilin trong cloxacilin natri chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cloxacilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,02 M trong nước, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (70 : 30).

Dung dịch chuẩn: Pha cloxacilin natri chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cloxacilin 0,01 %.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cloxacilin vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cloxacilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cloxacilin trong cloxacilin natri chuẩn.

Bảo quản

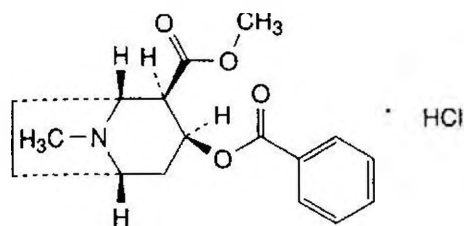
Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

COCAIN HYDROCLORID*Cocaini hydrochloridum* $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

P.t.l: 339,8

Cocain hydroclorid là methyl (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, khó tan trong methylen clorid. Điểm chảy của chế phẩm khoảng 197 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cocain hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong dải sóng từ 220 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 233 nm và 273 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng 233 nm là 378 đến 402.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml nước. Thêm 1 ml dung dịch amoniac loãng (TT). Kết tủa trắng tạo thành. Cọ nhẹ thành ống bằng đũa thủy tinh. Tinh thể thu được sau khi rửa bằng nước và làm khô trong chân không có điểm chảy từ 96 °C đến 99 °C.

D. Chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của clorid (Phụ lục 8.1).

E. Chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của alcaloid (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào 10 ml dung dịch chế phẩm 2 % trong nước không có carbon dioxyl (TT). Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) cần dùng để dung dịch chuyển sang màu vàng không quá 0,2 ml.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch chế phẩm 2,0 % trong nước phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -70° đến -73° (tính theo chế phẩm đã làm khô) (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 2,5 % trong nước để đo.

Chất hữu cơ lạ

Thêm 2 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) vào 0,2 g chế phẩm và để yên 15 min. Màu của dung dịch không được đậm hơn màu mẫu VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Triethylamin - tetrahydrofuran - acetonitril - nước (0,5 : 100 : 430 : 479,5).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT). Để yên trong 15 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi end-capped octadecylsilyl silica gel (5 μm) dùng cho sắc ký với diện tích bề mặt riêng 335 m²/g, kích thước lỗ xốp là 10 nm và hàm lượng carbon 19,1 %.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ hấp thụ từ ngoại ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của cocain bằng khoảng 7,4 min. Thời gian lưu tương đối của sản phẩm phân hủy của cocain so với thời gian lưu của cocain khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cocain và pic của sản phẩm phân hủy ít nhất là 5,0.

Giới hạn: Diện tích của bất cứ pic nào rửa giải sau pic chính đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %) và tổng diện tích của các pic đó không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Loại bỏ các pic với diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng lượng chế phẩm đã làm khô ở trên.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CD)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)* tương đương với 33,98 mg $C_{17}H_{22}ClNO_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Gây tê tại chỗ.

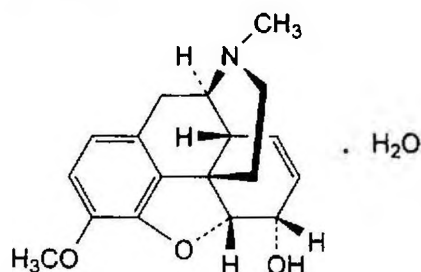
Chế phẩm

Dung dịch dùng tại chỗ.

CODEIN

Codeinum monohydricum

Codein monohydrat



$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$

P.t.l: 317,4

Codein là 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6 α -ol monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{21}NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tính thể không màu hoặc bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Tan trong nước sôi, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của codein chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén sử dụng *kali bromid (TT)*.

B. Thêm vào 2,0 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) 50 ml *nước* và 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo phổ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Dung dịch chỉ có

duy nhất một cực đại hấp thụ ở bước sóng 284 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại khoảng 50, tính theo chế phẩm đã làm khô.

C. Điểm chảy: Từ 155 °C đến 159 °C (Phụ lục 6.7).

D. Thêm 1 ml *acid sulfuric (TT)* và 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)* vào khoảng 10 mg chế phẩm và đun nóng trên cách thủy, sẽ xuất hiện màu xanh lam. Thêm 0,05 ml *acid nitric (TT)*, màu chuyển sang đỏ.

E. Chế phẩm cho phản ứng của các alcaloid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -142° đến -146°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,08 g *natri octansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 20 ml *acid acetic băng (TT)* và 250 ml *acetonitril (TT)*, sau đó pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm và 0,100 g *natri octansulfonat (TT)* trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của codein trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 2,5 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 0,25 ml dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μ m)*.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của codein.

Thời gian lưu tương đối so với codein (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 2,0; tạp chất C khoảng 2,3; tạp chất D khoảng 3,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của codein với pic của tạp chất A ít nhất là 3.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với 0,25.

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

Tạp chất B, C, D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Các 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 (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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

Tạp chất C: 7,7',8,8'-tetrahydro-4,5 α ,4',5' α -diepoxy-3,3'-dimethoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinanyl-6 α ,6' α -diol (codein dimer).

Tạp chất D: 7,8-didehydro-2-[(7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-6 α -hydroxy-17-methylmorphinan-3-yl)oxy]-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 α -ol (3-O-(codein-2-yl)morphin).

Tạp chất E: 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 α ,10-diol.

Tạp chất F: 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 α ,14-diol.

Tạp chất G: 6,7,8,14-tetrahydro-4,5 α -epoxy-3,6-dimethoxy-17-methylmorphinan (thebain).

Mất khối lượng do làm khô

Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 10 ml *acid acetic khan* (TT), thêm 20 ml *dioxan* (TT) và 0,05 ml *dung dịch tím tinh thể* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ). Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 29,94 mg $C_{18}H_{21}NO_3$.

Bảo quản

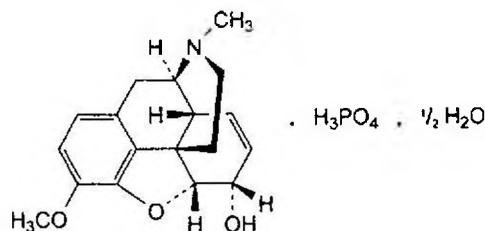
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Giảm đau loại opioid.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén kết hợp.

CODEIN PHOSPHAT**Codeini phosphas**

$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1/2 H_2O$ (hemihydrat)

P.t.l: 406,4

Codein phosphat là 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6 α -ol phosphat hemihydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể nhỏ không màu hoặc bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Đễ tan trong nước, khó tan hoặc rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E, F.

Nhóm II: B, C, D, E, F, G.

A. Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 4 ml *nước*, thêm 1 ml hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch natri hydroxyd 10 M* (TT) và *nước*. Để tạo kết tinh, có thể cọ vào thành ống nghiệm bằng một đũa thủy tinh và làm lạnh trong nước đá. Rửa tù bằng *nước* và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tù thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của codein. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén kali bromid.

B. *Dung dịch S*: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 1,0 ml *dung dịch S* thành 100,0 ml bằng *nước*. Thêm 25 ml *nước*, 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) vào 25,0 ml *dung dịch* thu được và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo phổ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* trên ở dải bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. *Dung dịch* chỉ có duy nhất một cực đại hấp thụ ở bước sóng 284 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại khoảng 38, tính theo chế phẩm đã làm khô.

C. Điểm chảy của tù thu được ở phép thử A phải từ 155 °C đến 159 °C (Phụ lục 6.7).

D. Thêm 1 ml *acid sulfuric* (TT) và 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 %* (TT) vào khoảng 10 mg chế phẩm và đun nóng trên cách thủy, sẽ xuất hiện màu xanh lam. Thêm 0,05 ml *acid nitric* (TT), màu chuyển sang đỏ.

E. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử "Mất khối lượng do làm khô".

F. *Dung dịch S* phải cho phản ứng (A) của phosphat (Phụ lục 8.1).

G. Chế phẩm phải cho phản ứng của các alkaloid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -98° đến -102°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml bằng nước để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,08 g *natri octansulfonat* (TT) trong hỗn hợp gồm 20 ml *acid acetic băng* (TT) và 250 ml *acetonitril* (TT), sau đó pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm và 0,100 g *natri octansulfonat* (TT) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của codein trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 2,5 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 0,25 ml dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của codein.

Thời gian lưu tương đối so với codein (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất B và E khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 2,0; tạp chất C khoảng 2,3; tạp chất D khoảng 3,6. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của codein với pic của tạp chất A ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với 0,25.

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

Tổng tạp chất B và E: Tổng diện tích pic 2 tạp chất này không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,4 %).

Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Các 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 (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

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

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

Tạp chất C: 7,7',8,8'-tetrahydro-4,5α,4',5'α-diepoxy-3,3'-dimethoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinanyl-6α,6'α-diol (codein dimer).

Tạp chất D: 7,8-didehydro-2-[(7,8-didehydro-4,5α-epoxy-6α-hydroxy-17-methylmorphinan-3-yl)oxy]-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol(3-O-(codein-2-yl)morphin).

Tạp chất E: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α,10-diol.

Tạp chất F: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α,14-diol.

Tạp chất G: 6,7,8,14-tetrahydro-4,5α-epoxy-3,6-dimethoxy-17-methylmorphinan (thebain).

Mất khối lượng do làm khô

Từ 1,5 % đến 3,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 5 ml dung dịch S pha loãng thành 20 ml bằng nước, lấy 15 ml dung dịch thu được để đo.

Định lượng

Hòa tan 0,350 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid acetic khan* (TT) và 20 ml *dioxan* (TT), dùng 0,05 ml dung dịch tìm tính thể (TT) làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ). Song song làm mẫu trắng. 1 ml dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương đương với 39,74 mg C₁₈H₂₁NO₃·H₃PO₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Giảm đau loại opioid.

Chế phẩm

Viên nén, dung dịch uống.

VIÊN NÉN CODEIN PHOSPHAT**Tabellae Codeini phosphatis**

Là viên nén chứa codein phosphat.

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 codein phosphat, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 100 mg codein phosphat, thêm 15 ml nước và 5 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), để yên 1 h. Lọc, rửa cặn không tan bằng vài ml nước, kiểm hóa dịch lọc bằng dung dịch amoniac 6 M (TT), chiết 2 lần, mỗi lần 10 ml cloroform (TT). Làm bay hơi dịch chiết cloroform trên cách thủy tới khô. Tiếp tục làm khô cặn ở 80 °C trong 4 h. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của codein thu được bằng cách xử lý 10 ml dung dịch codein phosphat chuẩn 1 % tương tự như mẫu thử.

B. Lấy lượng bột viên có chứa khoảng 100 mg codein phosphat thêm 10 ml nước và 2 giọt dung dịch acid sulfuric 2 M (TT), đun nóng trong 15 min, thỉnh thoảng lắc. Lọc, trung tính hóa 5 ml dịch lọc với dung dịch amoniac 6 M (TT), thêm dung dịch bạc nitrat 5 % (TT), tủa bạc phosphat màu vàng được tạo thành, tủa này tan trong acid nitric loãng (TT) và dung dịch amoniac 6 M (TT).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị một dung dịch codein phosphat chuẩn trong nước có nồng độ tương ứng với dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ từ ngoại của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 284 nm.

Tính hàm lượng codein phosphat, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, được hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của các dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ của codein phosphat chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng codein phosphat, $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Giới hạn morphin

Hòa tan khoảng 50 mg kali ferricyanid (TT) trong 10 ml nước, thêm 1 giọt dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT) và 1 ml dịch lọc từ phép thử B của phần định tính, màu xanh lam không được xuất hiện ngay.

Định lượng

Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,15 g codein phosphat và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml dung dịch acid sulfuric 0,25 M (TT), lắc 30 min và thêm nước vừa đủ 100 ml. Lọc, lấy 50,0 ml dịch lọc, kiểm hóa bằng dung dịch amoniac 6 M (TT) và chiết bằng cloroform (TT) 4 lần (25 ml, 15 ml, 15 ml, 15 ml). Gộp dịch chiết cloroform, bốc hơi trên cách thủy đến khô, thêm vào cặn 25,0 ml dung dịch acid sulfuric 0,02 N (CĐ), đun nóng để hòa tan, để nguội, thêm 2 giọt dung dịch đỏ methyl (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ).

1 ml dung dịch acid sulfuric 0,02 N (CĐ) tương đương với 8,128 mg $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Giảm đau loại opioid, giảm ho.

Hàm lượng thường dùng

15 mg; 30 mg.

COLCHICIN**Colchicinum**

$C_{22}H_{25}NO_6$

P.t.l: 399,4

Colchicin là (-)-N-[(7S,12aRa)-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydrobenzo[a]heptalen-7-yl]acetamid, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{25}NO_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc vô định hình, màu trắng hơi vàng.

Rất tan trong nước, kết tinh lại rất nhanh từ dung dịch đậm đặc dưới dạng ngậm 1,5 phần từ nước, dễ tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong cyclohexan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của colchicin chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén kali bromid.

B. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với *ethanol* 96 % (TT). Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ 230 nm đến 400 nm, dung dịch thu được phải cho hai cực đại hấp thụ ở 243 nm và 350 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 243 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 350 nm phải từ 1,7 đến 1,9.

C. Thêm 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và 0,15 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT) vào 0,5 ml dung dịch S (xem ở mục Độ trong và màu sắc của dung dịch). Dung dịch có màu vàng và chuyển sang màu xanh lục sẫm khi đun sôi trong 30 s. Để nguội, thêm 2 ml methylen clorid (TT) và lắc. Lớp methylen clorid có màu vàng lục.

D. Hòa tan khoảng 30 mg chế phẩm trong 1 ml *ethanol* 96 % (TT), thêm 0,15 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT). Sẽ xuất hiện màu đỏ nâu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VL₃ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch không đổi màu hoặc chuyển sang màu xanh lục. Màu của dung dịch phải chuyển sang xanh lam khi thêm không quá 0,1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CD).

Góc quay cực riêng

Từ -235° đến -250°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 450 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % với 530 ml methanol (TT). Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm methanol (TT) đến vừa đủ 1000 ml. Điều chỉnh pH biểu kiến của dung dịch thu được đến 5,5 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong một hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước, và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg colchicin chuẩn dùng để kiểm tra tính thích hợp của hệ thống trong một hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước, và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với một hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml với một hỗn hợp đồng thể tích của methanol (TT) và nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic colchicin.

Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu tương đối của các chất so với colchicin (thời gian lưu khoảng 7 min) như sau: Tạp chất D khoảng 0,4; tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,94; tạp chất C khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), tỷ số H_p/H_v không được nhỏ hơn 2, trong đó H_p là chiều cao so với đường nền của đỉnh pic tương ứng với tạp chất A và H_v là chiều cao so với đường nền của đỉnh thấp nhất trên đường cong tách pic này ra khỏi pic tương ứng với colchicin.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,5 %); diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính và pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %); tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Colchicein

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT). Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của một hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch gốc màu đỏ, 2 ml dung dịch gốc màu vàng và 2 ml dung dịch gốc màu xanh (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Cloroform

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 10.14).

Ethyl acetat

Không được quá 6,0 % (theo khối lượng) (Phụ lục 10.14).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm bằng cách đun nóng nhẹ trong

một hỗn hợp gồm 10 ml *anhydrid acetic* (TT) và 20 ml *toluen* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương đương với 39,94 mg $C_{22}H_{25}NO_6$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị bệnh gút.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN COLCHICIN

Tabellae Colchicin

Là viên nén chứa colchicin.

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 colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 20 mg colchicin nghiền với 20 ml *nước*, để lắng, lọc dung dịch trong phễu trên vào một bình chiết. Chiết với 30 ml *cloroform* (TT). Làm bay hơi dịch chiết cloroform tới khô bằng cách làm nóng nhẹ. Phễu hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phễu hấp thụ hồng ngoại của colchicin chuẩn.

Độ hòa tan

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml *nước*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị một dung dịch colchicin chuẩn trong *nước* có nồng độ tương ứng với nồng độ colchicin của dung dịch thử.

Xác định hàm lượng colchicin được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiêm riêng biệt 50 µl mỗi dung dịch thử và chuẩn vào hệ thống sắc ký. Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng

Dung dịch thử: Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn, thêm khoảng 50 ml hỗn hợp *methanol* (TT) và *nước* (1 : 1), lắc 15 min, chuyển vào trong một bình định mức có thể tích

phù hợp và pha loãng với cùng hỗn hợp dung môi để thu được một dung dịch có nồng độ khoảng 5 µg/ml, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chất chuẩn colchicin đã được cân chính xác trong hỗn hợp *methanol* - *nước* (1 : 1) và pha loãng với cùng hỗn hợp dung môi để thu được một dung dịch có nồng độ khoảng 5 µg/ml.

Tiến hành xác định hàm lượng colchicin trong 1 viên bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Pha loãng 45 ml dung dịch *kali dihydrophosphat* 0,5 M với *nước* thành 450 ml, thêm khoảng 530 ml *methanol* (TT), làm nguội tới nhiệt độ phòng và thêm *methanol* (TT) tới vừa đủ 1000 ml. Điều chỉnh đến pH = 5,5 ± 0,05 bằng dung dịch *acid phosphoric* 0,5 M (TT).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chất chuẩn colchicin đã được cân chính xác trong hỗn hợp *methanol* (TT) và *nước* (1 : 1) và pha loãng với cùng hỗn hợp dung môi để thu được một dung dịch có nồng độ khoảng 6 µg/ml. Dung dịch này ổn định trong 4 tháng khi được bảo quản trong lọ kín tránh ánh sáng.

Dung dịch thử (chuẩn bị dung dịch ngay trước khi sử dụng): Lấy 20 viên nghiền thành bột mịn. Chuyển một lượng bột viên đã được cân chính xác, tương đương với khoảng 0,6 mg colchicin vào một bình định mức 100 ml, thêm khoảng 50 ml hỗn hợp *methanol* (TT) và *nước* (1 : 1), lắc 15 min. Rửa thành bình và pha loãng đến vạch với cùng hỗn hợp dung môi, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn và ghi diện tích pic đáp ứng. Xác định hiệu năng của cột, số đĩa lý thuyết tính trên pic colchicin không nhỏ hơn 4500; thời gian lưu của pic colchicin trong khoảng từ 5,5 đến 9,5 min; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic colchicin trong các lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và thử. Tính hàm lượng colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{22}H_{25}NO_6$ của colchicin chuẩn,

Bảo quản

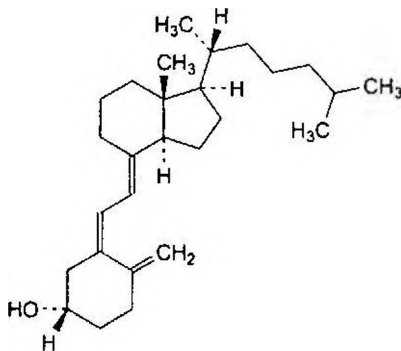
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị bệnh gút.

Hàm lượng thường dùng

0,25 mg; 0,5 mg.

COLECALCIFEROL*Cholecalciferolum***Vitamin D₃** $C_{27}H_{44}O$

P.t.l: 384,6

Colecalciferol là (5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β -ol, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{27}H_{44}O$.

1 mg colecalciferol tương đương với 40 000 IU hoạt lực vitamin D chống còi xương trên chuột.

Tính chất

Tinh thể trắng hoặc gần như trắng, dễ biến đổi khi tiếp xúc với không khí, nhiệt độ và ánh sáng. Dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong trimethylpentan và dầu béo, thực tế không tan trong nước.

Trong dung dịch, tùy thuộc vào nhiệt độ và thời gian mà có thể xảy ra hiện tượng chuyển đồng phân thuận nghịch thành pre-colecalciferol. Dung dịch trong các dung môi mà không có chất chống oxy hóa thì không ổn định, nên dùng ngay.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của colecalciferol chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ +105° đến +112° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan nhanh không làm nóng 0,200 g chế phẩm trong ethanol không có aldehyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Góc quay cực của dung dịch được xác định trong thời gian không quá 30 min kể từ lúc pha.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch tránh ánh sáng và không khí, dùng ngay sau khi pha.

Pha động: Pentanol - hexan (3 : 997).

Dung dịch thử: Hòa tan không làm nóng 10,0 mg chế phẩm trong trimethylpentan (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan không làm nóng 10,0 mg colecalciferol chuẩn trong trimethylpentan (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml colecalciferol

chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A) thành 5,0 ml bằng pha động. Đun nóng trong cách thủy ở 90 °C dưới sinh hàn hồi lưu trong 45 min và làm nguội (tạo thành pre-colecalciferol).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica gel dùng cho sắc ký (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của colecalciferol.

Thời gian lưu tương đối so với colecalciferol (thời gian lưu khoảng 19 min): Pre-colecalciferol khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của pre-colecalciferol và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Các 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 (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %), bỏ qua pic của pre-colecalciferol.

Ghi chú:

Tạp chất A: (5E,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3 β -ol (trans-cholecalciferol, trans-vitamin D₃).

Tạp chất B: cholesta-5,7-dien-3 β -ol (7,8-didehydrocholesterol, provitamin D₃).

Tạp chất C: 9 β ,10 α -cholesta-5,7-dien-3 β -ol (lumisterol₃).

Tạp chất D: (6E)-9,10-secocholesta-5(10),6,8(14)-trien-3 β -ol (iso-tachysterol₃).

Tạp chất E: (6E)-9,10-secocholesta-5(10),6,8-trien-3 β -ol (tachysterol₃).

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, dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng của $C_{27}H_{44}O$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{27}H_{44}O$ trong colecalciferol chuẩn.

Bảo quản

Colecalciferol được bảo quản trong bình kín, dưới lớp khí nitrogen, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Khi đã mở bình phải dùng ngay.

Loại thuốc

Vitamin.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc uống dạng giọt.

Viên nén calci và coledalciferol.

VIÊN NÉN COLECALCIFEROL

Tabellae Colecalciferoli

Là viên nén hay viên bao chứa coledalciferol.

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 coledalciferol, $C_{27}H_{44}O$, từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 400 IU vitamin D với 5 ml *cloroform không có ethanol* (TT), lọc. Thêm vào 1 ml dịch lọc 9 ml *dung dịch antimony trichlorid* (TT), màu đỏ nâu tạo thành.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động, Dung dịch chuẩn, Điều kiện sắc ký và Cách tiến hành: Như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Chuyển toàn bộ lượng bột đã nghiền mịn của 1 viên vào bình nón dung tích 50 ml, thêm 20,0 ml *methanol 90 %* (TT), đậy nút, lắc đều và siêu âm 5 min. Ly tâm và lọc qua phễu xốp thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp). Nếu cần, pha loãng dịch lọc với *methanol 90 %* (TT), để thu được dung dịch có nồng độ coledalciferol khoảng 0,00005 %.

Tính hàm lượng coledalciferol trong mỗi viên, dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic coledalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{44}O$ của coledalciferol chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: *Methanol - nước* (97 : 3).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch coledalciferol chuẩn 0,00005 % trong *methanol 90 %* (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao nếu là viên bao), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 µg coledalciferol vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *methanol 90 %* (TT), lắc trong 5 min, rồi để siêu âm 5 min. Thêm *methanol 90 %* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm và lọc qua phễu xốp thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Hypersil 5 ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 264 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng coledalciferol, $C_{27}H_{44}O$, trong viên, dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic coledalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{44}O$ của coledalciferol chuẩn.

Ghi chú: 1 µg coledalciferol tương ứng với 40 IU vitamin D.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

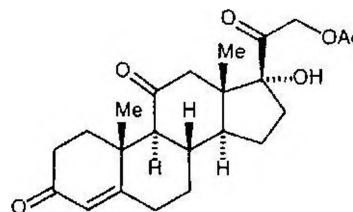
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

400 IU.

CORTISON ACETAT

Cortisoni acetat



$C_{23}H_{30}O_6$

P.t.l: 402,5

Cortison acetat là 17,21-dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion 21-acetat, chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{23}H_{30}O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình, thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, tan trong dioxan, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 %, ether và methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cortison acetat chuẩn. Nếu phổ của chất chuẩn và chế phẩm được đo ở trạng thái rắn có sự khác nhau thì ghi lại phổ của dung dịch 5 % của chuẩn và chế phẩm trong *methylen clorid* (TT) trong cốc đo 0,2 mm.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Trộn đều hỗn hợp gồm 1,2 thể tích nước, 8 thể tích *methanol* (TT) với hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether* (TT) và 77 thể tích *methylen clorid* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg cortison acetat chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) rồi pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg hydrocortison acetat chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và soi dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc đến khi xuất hiện vết. Để nguội. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và từ ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Trộn đều hỗn hợp gồm 1,2 thể tích nước, 8 thể tích *methanol* (TT) với hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether* (TT) và 77 thể tích *methylen clorid* (TT).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Dung dịch này cũng được dùng để chuẩn bị dung dịch thử (2). Pha loãng 2 ml dung dịch trên thành 10 ml với *methylen clorid* (TT).

Dung dịch thử (2): Chuyển 2 ml dung dịch thu được trong quá trình chuẩn bị của dung dịch thử (1) vào ống nghiệm thủy tinh dung tích 15 ml có nút mài hoặc nắp bằng polytetrafluoroethylen, thêm 10 ml dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong *methanol* (TT) và ngay lập tức cho một luồng khí nitrogen đi nhanh qua dung dịch trong 5 min, đẩy nắp ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C, tránh ánh sáng trong 2 h 30 min. Để nguội.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg cortison acetat chuẩn trong *methanol* (TT) bằng cách làm nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Dung dịch này cũng được dùng để chuẩn bị dung dịch đối chiếu (2). Pha loãng 2 ml dung dịch trên thành 10 ml với *methylen clorid* (TT). *Dung dịch đối chiếu (2):* Chuyển 2 ml dung dịch thu được trong quá trình chuẩn bị của dung dịch đối chiếu (1) vào một ống nghiệm thủy tinh có dung tích 15 ml có nút mài hoặc nắp bằng polytetra fluoroethylen, thêm 10 ml dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong *methanol* (TT) và ngay lập tức cho một luồng khí nitrogen đi nhanh qua dung dịch trong 5 min, đẩy nắp ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C, tránh ánh sáng trong 2 h 30 min. Để nguội.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên mỗi sắc ký đồ thu được của các dung dịch thử phải giống về vị trí, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc tới khi vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên mỗi sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng. Những vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f thấp hơn so với giá trị R_f của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Thêm 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric* (TT) và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu vàng nhạt xuất hiện. Thêm vào dung dịch trên 10 ml nước và trộn đều. Màu bị biến mất và dung dịch vẫn trong.

E. Khoảng 10 mg chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng

Từ +211° đến +220°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dioxan* (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: Trộn đều 400 ml *acetonitril* (TT) với 550 ml nước và để cân bằng; điều chỉnh thể tích đến 1000 ml bằng nước và trộn đều lại.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg cortison acetat chuẩn và 2 mg hydrocortison acetat chuẩn trong pha động

và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *octadecyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ hấp thụ từ ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động ở tốc độ dòng 1 ml/min trong khoảng thời gian 30 min.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ không dưới 50 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của hydrocortison acetat khoảng 10 min và của cortison acetat khoảng 12 min. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic tương ứng với hydrocortison acetat và cortison acetat ít nhất là 4,2; nếu cần thiết, điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động.

Tiến hành chạy sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2) trong khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.

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

Diện tích của bất kỳ pic nào ngoài pic chính không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Bỏ qua bất kỳ pic phụ nào có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Hút 2,0 ml dung dịch trên, pha loãng thành 100,0 ml bằng *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại 237 nm. Tính hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của cortison acetat ở bước sóng 237 là 395.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CORTISON

Tabellae Cortisoni

Là viên nén chứa cortison acetat.

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 cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg cortison acetat, thêm 15 ml *cloroform* (TT), khuấy kỹ 15 min và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Cân thu được dùng cho các phép thử sau:

Hòa tan 1 mg cân trong 10 ml *methanol* (TT). Lấy 1 ml dung dịch, thêm 8 ml *dung dịch phenylhydrazin sulfat* (TT) mới pha, đun nóng ở 70 °C trong 15 min. Xuất hiện màu vàng. Hòa tan khoảng 2 mg cân trong 2 ml *acid sulfuric* (TT), để yên 5 min. Xuất hiện màu vàng hay cam nhạt. Màu phai dần khi pha loãng với 10 ml *nước*, dung dịch vẫn trong.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch natri lauryl sulfat* 0,3 %.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cortison acetat chuẩn 0,0028 % trong môi trường hòa tan.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng hấp thụ cực đại ở khoảng 242 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, trong mỗi viên, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ của cortison acetat chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 400 ml *acetonitril* (TT) với 550 ml *nước*, để cân bằng, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml, lắc đều.

Các dung dịch sau pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg cortison acetat, thêm 10 ml pha động, lắc siêu âm 10 min, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,002 % cortison acetat chuẩn và 0,002 % hydrocortison acetat chuẩn trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với pha động trong 30 min.

Tiêm dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 50 % thang đo.

Tiêm dung dịch phân giải. Trên sắc ký đồ thu được với các điều kiện sắc ký đã mô tả, thời gian lưu của hydrocortison acetat khoảng 10 min và của cortison acetat khoảng 12 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic hydrocortison acetat và cortison acetat ít nhất là 4,2. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động.

Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic chính. Trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 1/2 diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,5 %), tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1,5 %). Không tính đến các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol 60 %

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch chứa 0,02 % cortison acetat chuẩn trong methanol (TT). Tiếp tục pha loãng 50,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch chứa 0,02 % cortison acetat chuẩn và 0,02 % prednisolon chuẩn trong methanol (TT). Tiếp tục pha loãng 50,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg cortison acetat, thêm 50 ml methanol (TT), lắc kỹ, rồi để siêu âm 2 min, thêm nước vừa đủ 100,0 ml, lắc đều, ly tâm. Sử dụng dịch trong ở trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm) (Hypersil ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch phân giải và ghi lại sắc ký đồ. Phép thử

chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic cortison acetat và prednisolon ít nhất là 5,0.

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, trong viên, dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic cortison acetat trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ của cortison acetat chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

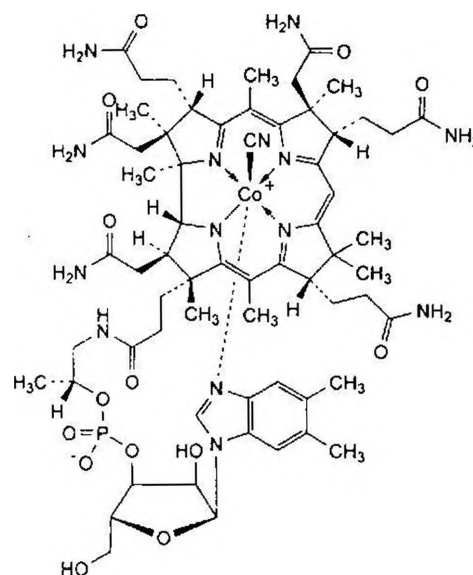
Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg.

CYANOCOBALAMIN

Cyanocobalaminum



$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$

P.t.l: 1355,0

Cyanocobalamin là α -(5,6-dimethylbenzimidazol-1-yl) cobamid cyanid, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu đỏ đậm, hơi tan trong nước và trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong aceton và trong ether. Dạng khan rất hút ẩm.

Định tính

A. Hòa tan 2,5 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên trong khoảng dài sóng từ 260 nm đến 610 nm có 3 cực đại hấp thụ ở 278 nm, 361 nm và 547 nm đến 559 nm. Tỷ số độ hấp

thụ cực đại ở 361 nm so với độ hấp thụ cực đại ở 547 nm đến 559 nm từ 3,15 đến 3,45. Tỷ số độ hấp thụ cực đại ở 361 nm so với độ hấp thụ ở 278 nm từ 1,70 đến 1,90.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Quá trình sắc ký được tiến hành tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10 % - methanol - dicloromethan (9 : 30 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 2 mg chế phẩm trong 1 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2 mg cyanocobalamin chuẩn trong 1 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình sắc ký không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 12 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng ban ngày. 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 về vị trí, màu sắc và kích thước.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 26,5 thể tích methanol (TT) với 73,5 thể tích dung dịch dinatri hydrophosphat 1,0 %, điều chỉnh đến pH 3,5 bằng acid phosphoric (TT). Pha động này chỉ dùng được trong thời gian 2 ngày.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Dùng trong vòng 1 h.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Dùng trong vòng 1 h.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Lấy 1,0 ml dung dịch này pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Dùng trong vòng 1 h.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml nước, làm nóng nếu cần thiết. Để nguội và thêm 5 ml dung dịch cloramin T 0,1 % và 0,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT). Pha loãng thành 25 ml bằng nước. Lắc và để yên trong 5 min. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng pha động và tiêm ngay.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 361 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của cyanocobalamin.

Phép thử này chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải có 2 pic chính với độ phân giải giữa 2 pic này ít nhất là 2,5, và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 1 pic chính mà tỷ số giữa chiều cao của pic này so với độ nhiều đường nền không nhỏ hơn 5.

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

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 12,0 % (Phụ lục 9.6).

(20,00 mg; áp suất giảm; phosphor pentoxyd; 100 °C đến 105 °C; 2 h).

Định lượng

Hòa tan 25,00 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên ở bước sóng cực đại 361 nm. Tính hàm lượng $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 207 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 361 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CYANOCOBALAMIN

Injectio Cyanocobalamin

Thuốc tiêm vitamin B₁₂.

Là dung dịch vô khuẩn của cyanocobalamin trong nước để pha thuốc tiêm, có thể chứa một số chất ổn định.

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

Hàm lượng cyanocobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, từ 95,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, màu từ hồng đến đỏ.

Định tính

Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử có các hấp thụ cực đại ở 278 nm, 361 nm và ở khoảng 547 đến 559 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở cực đại 361 nm so với độ hấp thụ ở cực đại khoảng 547 nm đến 559 nm từ 3,15 đến 3,45. Tỷ số độ hấp thụ ở cực đại 361 nm so với độ hấp thụ ở cực đại 278 nm từ 1,70 đến 1,90.

pH

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,4 EU/µg cyanocobalamin (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm, pha loãng với nước để thu được dung dịch có nồng độ cyanocobalamin khoảng 25 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 361 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cyanocobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, trong thuốc tiêm theo A (1 %; 1 cm). Lấy 207 là giá trị A (1 %; 1 cm) ở bước sóng 361 nm.

Bảo quản

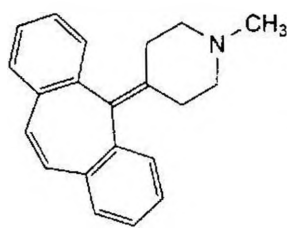
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

200 µg/ml; 500 µg/ml.

CYPROHEPTADIN HYDROCLORID*Cyproheptadini hydrochloridum*

. HCl . 1½ H₂O

$C_{21}H_{21}N.HCl.1\frac{1}{2}H_2O$

P.t.l: 350,9

Cyproheptadin hydroclorid là 4-(5H-dibenzo[a,d][7]annulen-1-methylpiperidin hydroclorid sesquihydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{21}H_{21}N.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt. Khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %.

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 cyproheptadin hydroclorid chuẩn.

B. Dung dịch chế phẩm bão hòa trong nước cho phản ứng (B) của clorid (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Dung dịch sẽ chuyển màu khi thêm không quá 0,15 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 4,5: Hòa tan 6,12 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid phosphoric (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Dung dịch đệm pH 4,5 - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (60 : 40).

Pha động B: Dung dịch đệm pH 4,5 - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg dibenzocycloheptan chuẩn (tạp chất A); 2,0 mg dibenzosuberone chuẩn (tạp chất B) và 2,0 mg tạp chất C chuẩn của cyproheptadin trong pha động A, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 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 - 10,0	100	0
10,0 - 10,1	100 → 0	0 → 100
10,1 - 35	0	100

Thời gian lưu tương đối so với cyproheptadin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 2,6; tạp chất A khoảng 3,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của cyproheptadin ít nhất là 7,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).

Các 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) (0,10 %).

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) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5H-dibenzo[a,d][7]annulen (dibenzocycloheptan).

Tạp chất B: 10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-on (dibenzosuberone).

Tạp chất C: 5-(1-methylpiperidin-4-yl)-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ol.

Nước

Từ 7,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) và 50 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) được thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 32,39 mg $C_{21}H_{21}N.HCl$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin H_1 .

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN CYPROHEPTADIN HYDROCLORID**Tabellae Cyproheptadini hydrochloridi**

Là viên nén chứa cyproheptadin 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 cyproheptadin hydroclorid, $C_{21}H_{21}N.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cyproheptadin hydroclorid khan, thêm 10 ml nước và 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Chiết với 10 ml dicloromethan (TT), lọc qua natri sulfat khan (TT) đã được làm ẩm bằng dicloromethan (TT). Bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của cyproheptadin hydroclorid hoặc với phổ hồng ngoại của cyproheptadin hydroclorid chuẩn tiến hành song song trong cùng điều kiện.

B. Trong phần Tập chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

C. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cyproheptadin hydroclorid khan trong 7 ml nước, lọc, thêm vào dịch lọc 0,3 ml dung dịch amoniac 5 M (TT), lọc một lần nữa. Dịch lọc thu được phải cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 285 nm. dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tiến hành so sánh với độ hấp thụ của dung dịch cyproheptadin hydroclorid đối chiếu có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. **Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng cyproheptadin hydroclorid, $C_{21}H_{21}N.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tập chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel 60.

Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan (10 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 50 mg cyproheptadin hydroclorid khan trong 5 ml dung môi khai triển, lắc trên máy lắc trong 10 min, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch dibenzocyclohepten chuẩn 0,002 % trong dung môi khai triển.

Dung dịch thử (2): Lấy 1 thể tích dung dịch thử (1) pha loãng thành 10 thể tích với dung môi khai triển.

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 1 thể tích dung dịch thử (1) pha loãng thành 100 thể tích với dung môi khai triển. Pha loãng tiếp 10 lần với dung môi khai triển.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch cyproheptadin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong dung môi khai triển.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 30 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Bất kỳ vết nào tương ứng với dibenzocyclohepten trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %). Bất kỳ vết phụ nào khác trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Định lượng

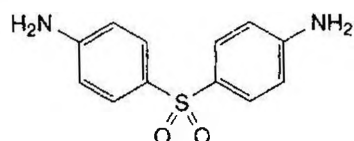
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1,5 mg cyproheptadin hydroclorid khan trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lọc nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này ở bước sóng cực đại 286 nm. Tính hàm lượng cyproheptadin hydroclorid, $C_{21}H_{21}N.HCl$, trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 355 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 286 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốcThuốc kháng histamin H₁.**Hàm lượng thường dùng**

4 mg.

DAPSON**Dapsonum**C₁₂H₁₂N₂O₂S

P.t.l: 248,3

Dapson là 4,4'-sulphonyldianilin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₂H₁₂N₂O₂S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng hơi vàng, không mùi. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong aceton, dễ tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *methanol* (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm của dung dịch này có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 260 nm và 295 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 260 nm từ 700 đến 760 và ở bước sóng 295 nm từ 1150 đến 1250.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Điểm chảy: 175 °C đến 181 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - methanol - ethyl acetat - heptan* (1 : 6 : 20 : 20).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg dapson chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 10 ml bằng *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl dung dịch thử (2), 1 µl dung dịch đối chiếu (1), 10 µl dung dịch

thử (1), 10 µl dung dịch đối chiếu (2), 10 µl dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun lần lượt dung dịch *natri nitrit* 0,5 % trong dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M và trên bản sắc ký đang ướt, phun tiếp dung dịch *naphthylethylendiamin dihydroclorid* 0,1 %. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bắt kỳ vết nào, trừ vết chính, trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và không quá 2 vết như vậy đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50 ml dung dịch *acid hydrochloric loãng* (TT), thêm 3,0 g *kali bromid* (TT), làm lạnh trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng dung dịch *natri nitrit* 0,1 M (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *natri nitrit* 0,1 M (CD) tương đương với 12,42 mg C₁₂H₁₂N₂O₂S.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị phong.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN DAPSON**Tabellae Dapsoni**

Là viên nén chứa dapson.

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 dapson, C₁₂H₁₂N₂O₂S, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên chứa khoảng 50 mg dapson với 50 ml *methanol* (TT) và lọc. Pha loãng 1,0 ml dịch lọc thành 200 ml với *methanol* (TT), lắc đều. Phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được, trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, có các hấp thụ cực đại ở khoảng 261 nm và 296 nm.

B. Trong mục Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải tương đương về vị