

**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 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 thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$  trong cefixim chuẩn.

**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).

**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 viên, tính khối lượng trung bình của viên 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).

Nhiệt độ cột: 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 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 pic cefixim và pic cefixim E-isomer ít nhất là 2,0. Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic cefixim không nhỏ hơn 4000; hệ số đối xứng của pic cefixim không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim từ 5 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 cefixim khan,  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ , trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$  trong cefixim chuẩn.

**Bảo quản**

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

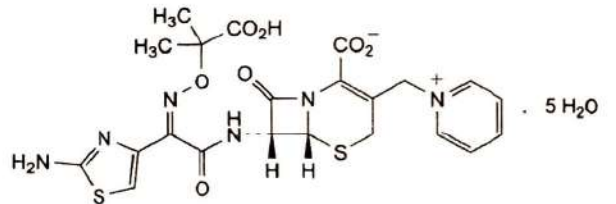
**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg.

CEFTAZIDIM PENTAHYDRAT



$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$

P.t.l: 637

Ceftazidim pentahydrat là (6*R*,7*R*)-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, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, 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 trong methanol, thực tế không tan trong acetone và trong 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 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 dioxyd (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 6.2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa 0,36 % *dinatri hydrophosphat* (TT) và 0,14 % *kali dihydrophosphat* (TT) được điều chỉnh tới pH 3,4 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).

Dung dịch thử: Phân tán 0,150 g chế phẩm trong 5 ml acetonitril (TT), thêm nước để hòa tan và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 1,0 ml dung dịch thử, thêm 5 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 5,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất B, lấy 5 ml dung dịch thử đặt dưới ánh sáng tử ngoại tại bước sóng 254 nm trong 24 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 13 mg ceftazidim chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A và G) trong 2,0 ml nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 μm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 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 - 4	96 → 89	4 → 11
4 - 5	89	11
5 - 8	89 → 84	11 → 16
8 - 11	84 → 80	16 → 20
11 - 15	80 → 50	20 → 50
15 - 18	50 → 20	50 → 80
18 - 22	20	80

Tiến hành sắc ký các dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ đối chiếu đi kèm với chuẩn ceftazidim dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic tạp chất A và G. Sử dụng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với ceftazidim (thời gian lưu khoảng 8 min) như sau: pyridin khoảng 0,4; tạp chất G khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất A và ceftazidim không nhỏ hơn 4,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Để tính hàm lượng tạp chất G nhân diện tích pic với hệ số hiệu chỉnh bằng 3,0.

Giới hạn:

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

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 thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích bằng và nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %). Bỏ qua pic pyridin.

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).

Tạp chất B: (6R,7R)-7-[[[(2E)-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.

Tạp chất G: Acid 2-[[[(1Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(oxoethyl)amino]-2-oxoethylidene]amino]oxy]-2-methylpropanoic.

**Pyridin (Tạp chất F)**

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).

Pha các dung dịch sau đây ngay trước khi dùng.

Dung môi pha mẫu: Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT<sub>d</sub>) - nước (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,00 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, pha loãng thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng 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 bằng 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.

Thời gian tiến hành sắc ký: 10 min.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với ceftazidim và pic pyridin không nhỏ hơn 7,0.

Tiến hành sắc ký 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 0,100 g chế phẩm (Phụ lục 10.3).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 0,10 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có quy trình thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng phép thử này.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hòa tan 4,3 g *dinatri hydrophosphat (TT)* và 2,7 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 13 mg ceftazidim chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A và G) trong 3,0 ml pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Thời gian tiến hành sắc ký: 6 min.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của tạp chất A và ceftazidim không nhỏ hơn 1,5. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A so với ceftazidim (thời gian lưu khoảng 4,5 min) khoảng 0,7.

Tiến hành sắc ký 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**

Trong đồ đựng kín. 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.

**NANG CELECOXIB**

Là nang cứng chứa celecoxib.

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 celecoxib,**  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % 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 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. Hòa tan 15,2 g *trinatri phosphat dodecahydrat (TT)* và 10 g *natri lauryl sulfat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH  $12,0 \pm 0,05$  bằng *dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, nếu cần.

*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 và lọc, bỏ vài mililít dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ khoảng 8 μg/ml.

*Dung dịch chuẩn:* Siêu âm hòa tan 40 mg celecoxib chuẩn trong 60 ml hỗn hợp dung môi *methanol - nước (75 : 25)* và pha loãng thành 100 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 254 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng celecoxib,  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ , hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  của celecoxib chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng celecoxib,