

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,

$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ , 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 - methanol - dung dịch đệm (10 : 30 : 60).

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 1,36 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH  $3,0 \pm 0,05$  bằng acid phosphoric (TT).

**Dung môi pha mẫu:** Nước - methanol (25 : 75).

**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 100 mg celecoxib vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml dung môi pha mẫu, siêu âm 30 min để hòa tan, duy trì nhiệt độ bề siêu âm khoảng  $25^\circ C$ , sau đó thêm dung môi pha mẫu đến vạch và lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng 2,0 ml dịch trong thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu, lọc.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan 40 mg celecoxib chuẩn trong 30 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh nitril silica gel dùng cho sắc ký (5  $\mu m$ ).

Nhiệt độ cột:  $60^\circ C$ .

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu l$ .

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic chính không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng celecoxib,  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ , trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$  của celecoxib chuẩn.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

### Loại thuốc

Thuốc giảm đau, chống viêm.

### Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

### VIÊN NÉN CELECOXIB

Là viên nén chứa celecoxib.

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 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 trinitrat 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 mililit dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ khoảng 8  $\mu g/ml$ .

**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,  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ , 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 - methanol - dung dịch đệm (10 : 30 : 60).

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 1,36 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH  $3,0 \pm 0,05$  bằng acid phosphoric (TT).

**Dung môi pha mẫu:** Nước - methanol (25 : 75).

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg celecoxib vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml dung môi pha mẫu, siêu