

0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Chứa 0,00002 % 4-cloroacetanilid trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 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 dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:

Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic 4-aminophenol trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Pic tương ứng với 4-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm).

Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

Nội độ tổ vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 0,2 EU/mg paracetamol.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch đối chiếu (2) và điều kiện sắc ký như mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có chứa 0,01 % paracetamol.

Dung dịch chuẩn: Chứa 0,01 % paracetamol chuẩn trong pha động.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng paracetamol, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, có 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<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> của paracetamol chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi mát, tránh ánh sáng.

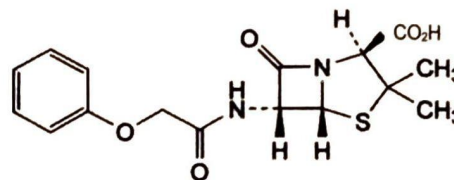
**Loại thuốc**

Thuốc hạ sốt, giảm đau.

**Hàm lượng thường dùng**

10 mg/ml. Lọ 50 ml hoặc 100 ml.

**PHENOXYMETHYLPENICILIN**



C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

P.t.l: 350,4

Phenoxyethylpenicilin là acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxyacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylic, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ. Tổng hàm lượng của phenoxyethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxyethylpenicilin phải từ 95,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Rất khó tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

**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 phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của phenoxyethylpenicilin chuẩn.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử pH.

C. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo Định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

D. Phản ứng B trong phép thử Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

**pH**

Từ 2,4 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Lắc 50 mg chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxide (TT) để tạo thành hỗn dịch.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước dùng cho sắc ký (10 : 30 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước dùng cho sắc ký (5 : 60 : 35).

Dung môi pha mẫu: Thêm 500 ml nước vào 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,2 M, lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch natri hydroxyd (TT) 0,84 % và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi, chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 55,0 mg phenoxymethylpenicilin kali chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 9 mg phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa tạp chất B, D, E và F) trong 2 ml dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl loại dùng cho sắc ký* (3 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 254 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 - 2	85	15
2 - 5	85 → 70	15 → 30
5 - 17	70 → 0	30 → 100
17 - 22	0	100

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, D, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với phenoxymethylpenicilin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất B khoảng 0,29; tạp chất D khoảng 0,38; tạp chất E khoảng 0,55 và 0,61; tạp chất F khoảng 0,88 và 0,95.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa các đồng phân của tạp chất F ít nhất là 3,0. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), tỷ số tín hiệu/nhiều của pic chính ít nhất là 20.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin trong dung dịch đối chiếu (3). Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất B là 0,5, tạp chất E là 1,3.

Giới hạn:

Tạp chất E (tổng của 2 đồng phân), tạp chất F (tổng của 2

đồng phân): Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %

Tạp chất B: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tổng tạp chất (không bao gồm tạp chất D): Không được quá 3,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(2-phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (benzylpenicilin).

Tạp chất B: Acid phenoxylacetic.

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 (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[[2-(4-hydroxyphenoxy)acetyl]amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (4-hydroxyphenoxymethylpenicilin).

Tạp chất E: Acid (4*S*)-2-[carboxy[(2-phenoxylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của phenoxymethylpenicilin).

Tạp chất F: Acid (2*RS*,4*S*)-5,5-dimethyl-2-[[[(2-phenoxylacetyl)amino]methyl]-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của phenoxymethylpenicilin).

**Tạp chất D**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

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

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic của tạp chất D với hệ số hiệu chỉnh là 1,7.

Giới hạn:

Không được quá 1,0 %, tính theo chế phẩm khan.

**Nước**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

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

Tính hàm lượng C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S trong chế phẩm dựa vào diện tích pic phenoxymethylpenicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S của phenoxymethylpenicilin kali chuẩn. Hệ số chuyển đổi từ phenoxymethylpenicilin kali sang phenoxymethylpenicilin là 0,902.

Tính tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín.

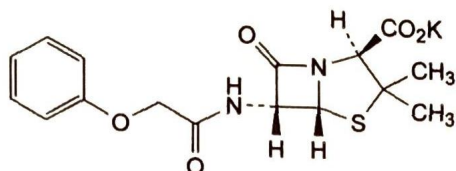
**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Chế phẩm**

Viên nén.

**PHENOXYMETHYLPENICILIN KALI**



C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

P.t.l: 388,5

Phenoxyethylpenicilin kali là muối kali của acid (2*S*, 5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxyacetyl)-amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ. Tổng hàm lượng của phenoxyethylpenicilin kali và 4-hydroxyphenoxyethylpenicilin kali phải từ 95,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, thực tế không 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 kali phenoxyethylpenicilin chuẩn.

B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo Định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

C. Phản ứng B trong phép thử Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion kali (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 10 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 3,4 - methanol - nước dùng cho sắc ký (10 : 30 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm phosphat pH 3,4 - methanol - nước dùng cho sắc ký (5 : 60 : 35).

Dung môi pha mẫu: Thêm 500 ml nước vào 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,2 M, lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch natri hydroxyd (TT) 0,84 % và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi, chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg phenoxyethylpenicilin kali chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 8 mg phenoxyethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa tạp chất B, D, E và F) trong 2 ml dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl loại dùng cho sắc ký* (3 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 254 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 - 2	85	15
2 - 5	85 → 70	15 → 30
5 - 17	70 → 0	30 → 100
17 - 22	0	100

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo phenoxyethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, D, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với phenoxyethylpenicilin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất B khoảng 0,29; tạp chất D khoảng 0,38; tạp chất E khoảng 0,55 và 0,61; tạp chất F khoảng 0,88 và 0,95.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa các đồng phân của tạp chất F không nhỏ hơn 3,0. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), tỷ số tín hiệu/nhiều của pic chính tối thiểu là 20.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của phenoxyethylpenicilin kali trong dung dịch đối chiếu