

(3). Nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất B là 0,6, 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 0,3 %.

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 phenoxyacetic.

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-hydroxyphenoxy methylpenicilin).

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

Tạp chất F: Acid (2*R**S*,4*S*)-5,5-dimethyl-2-[[2-(phenoxyacetyl)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 kali 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 4,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Nước

Không được quá 1,0 % (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 $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic phenoxymethylpenicilin kali thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ của phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

Tính tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxy methylpenicilin.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

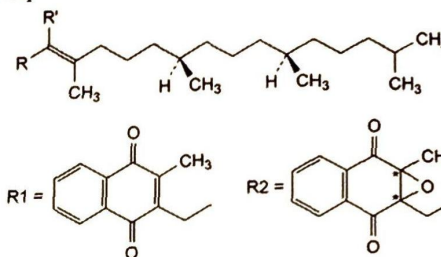
Kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch uống.

PHYTOMENADION

Vitamin K₁



Phytomenadione	R	R'	Molecular formula	M _r
<i>trans</i>	R1	H	C ₃₁ H ₄₆ O ₂	450.7
<i>cis</i>	H	R1	C ₃₁ H ₄₆ O ₂	450.7
<i>trans-epoxy</i>	R2	H	C ₃₁ H ₄₆ O ₃	466.7

C₃₁H₄₆O₂

P.t.l: 450,7

Phytomenadion là hỗn hợp của 2-methyl-3-[(2*E*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]naphthalen-1,4-dion (*trans*-phytomenadion), 2-methyl-3-[(2*Z*)-(7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]-naphthalen-1,4-dion (*cis*-phytomenadion) và 2,3-epoxy-2-methyl-3-[(2*E*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethyl hexadec-2-enyl]-2,3-dihydro-naphthalen-1,4-dion (*trans*-epoxyphytomenadion). Chứa không quá 4,0 % *trans*-epoxyphytomenadion và không ít hơn 75,0 % *trans*-phytomenadion. Tổng của 3 thành phần *trans*-phytomenadion, *cis*-phytomenadion và *trans*-epoxyphytomenadion phải từ 97,0 % đến 103,0 %.

Tính chất

Chất lỏng dạng dầu nhớt, trong và màu vàng đậm.

Hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong nước, có thể trộn lẫn với dầu béo. Bị phân hủy khi tiếp xúc với ánh sáng.

Chỉ số khúc xạ khoảng 1,526.

Định tính

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng và tránh tiếp xúc với ánh sáng.

A. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *trimethylpentan* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vùng từ bước sóng 275 nm đến 340 nm cho hấp thụ cực đại ở 327 nm và cực tiểu ở 285 nm. A (1 %; 1 cm) ở bước sóng cực đại phải từ 67 đến 73.

Pha loãng tiếp 10,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml với

trimethylpentan (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong dải bước sóng 230 nm đến 280 nm, cho 4 hấp thụ cực đại ở 243 nm, 249 nm, 261 nm và 270 nm.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT)* và thêm 1 ml dung dịch *kali hydroxyd (TT)* 20 % trong *methanol (TT)*, màu xanh lục xuất hiện và trở nên đỏ tím khi đun nóng trong cách thủy ở 40 °C và sau đó chuyển sang màu nâu đỏ.

Độ trong của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *trimethylpentan (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Chỉ số acid

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).
Dùng 2,00 g chế phẩm.

Tạp chất A

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - toluen (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,40 g chế phẩm trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 4,0 mg menadion (tạp chất A) trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hệ số di chuyển tương đối so với *trans-phytomenadion* (R_F khoảng 0,5): tạp chất A khoảng 0,4.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất cứ vết nào tương ứng với tạp chất A không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi sử dụng và tránh ánh sáng.

Pha động: Octanol - di-isopropyl ether - heptan (2 : 6,6 : 2000).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg phytomenadion chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg *trans-epoxyphy-*

tomenadion chuẩn trong pha động, thêm 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): 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 (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột bằng pha động ít nhất 24 h.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3) với thời gian gấp 1,6 lần thời gian lưu của *trans-phytomenadion*.

Thời gian lưu tương đối so với *trans-phytomenadion* (thời gian lưu khoảng 30 min): *trans-epoxyphytomenadion* khoảng 0,6, *cis-phytomenadion* khoảng 0,65.

Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic *trans-epoxyphytomenadion* và *cis-phytomenadion* ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic *cis-phytomenadion* và pic *trans-phytomenadion* ít nhất là 4,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của *trans-phytomenadion* trong dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Những tạp chất rửa giải trước *trans-epoxyphytomenadion*: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %

Tổng tạp chất rửa giải trước *trans-epoxyphytomenadion*: Không được quá 0,2 %.

Những tạp chất rửa giải giữa *cis-phytomenadion* và *trans-phytomenadion*: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,4 %.

Tổng tạp chất rửa giải giữa *cis-phytomenadion* và *trans-phytomenadion*: Không được quá 0,5 %.

Những tạp chất rửa giải sau *trans-phytomenadion*: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,25 %.

Tổng tạp chất rửa giải sau *trans-phytomenadion*: Không được quá 0,5 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 1,2 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-methylnaphthalen-1,4-dion (menadion).

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) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4), Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic *trans*-phytomenadion thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng *trans*-phytomenadion, *cis*-phytomenadion và *trans*-epoxyphytomenadion dựa vào diện tích các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của phytomenadion chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

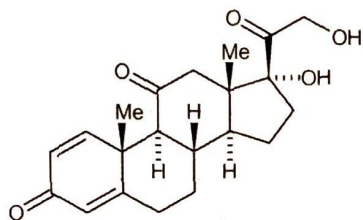
Loại thuốc

Tương tự vitamin K.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

PREDNISON



C₂₁H₂₆O₅

P.t.l: 358,4

Prednison là 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trion; phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₂₁H₂₆O₅, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh, đa hình, màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, D.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của prednison chuẩn. Nếu hai phở có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu *aceton* (TT), bốc hơi dung môi trên cách thủy đến khô, lấy các căn ghi phở mới.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - ether - methylen clorid (1,2 : 8 : 15 : 77).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol* - *methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg prednison chuẩn trong hỗn hợp *methanol* - *methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg betamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm 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 khô 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 về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol* (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hay đến khi xuất hiện vết, để nguội và quan sát dưới ánh sáng thường và tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng thường và 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng.

C. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

D. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric* (TT) và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu vàng xuất hiện cùng với huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Đổ dung dịch này vào 10 ml nước và lắc đều, màu bị nhạt dần nhưng huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại không bị mất đi.

Góc quay cực riêng

Từ +183° đến +191°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (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). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng. Các dung dịch chuẩn bị ngay trước khi sử dụng.

Pha động A: Dung dịch *kali dihydrophosphat* (TT) 0,068 %, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

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

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril* dùng trong phương pháp sắc ký - nước (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.