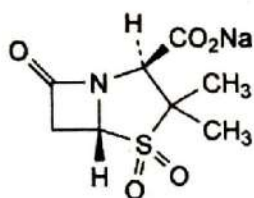


SULBACTAM NATRI



C₈H₁₀NNaO₅S

P.t.l: 255,2

Sulbactam natri là natri (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat 4,4-dioxyd, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % C₈H₁₀NNaO₅S, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethyl acetat, rất khó tan trong ethanol 96 %. Dễ tan trong acid loãng.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của sulbactam natri hoặc phổ hồng ngoại của sulbactam natri chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính A của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong 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).

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 430 nm. Độ hấp thụ đo được không được lớn hơn 0,10.

pH

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi, dung dịch thu được phải có pH từ 4,5 đến 7,2 (Phụ lục 6.2). Với chế phẩm vô khuẩn, pH của dung dịch thu được phải từ 5,2 đến 7,2.

Góc quay cực riêng

Từ +219° đến +233°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước, 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: Điều chỉnh pH dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 5,44 g/l tới pH 4,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động B: Pha động A - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (40 : 60).

Dung dịch A: Điều chỉnh pH dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 2,72 g/l tới pH 4,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Dung dịch B: Pha loãng 2 ml acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT) thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch thử: Phân tán 77,0 mg chế phẩm trong 2 ml acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT) và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (1): Phân tán 70,0 mg sulbactam chuẩn trong 2 ml acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT) và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml với dung dịch B. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 15,0 mg acid 6-amino-penicilanic (tạp chất B) trong dung dịch A và pha loãng thành 50,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch phân giải: Trộn 1 ml dung dịch đối chiếu (1) với 1 ml dung dịch đối chiếu (3) rồi pha loãng thành 25 ml với dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 8 mg sulbactam chuẩn dùng để định tính pic (có chứa các tạp chất A, C, D, E và F) trong 1 ml acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT), lắc siêu âm trong khoảng 5 min và pha loãng thành 10 ml với dung dịch B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (3,0 μm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 215 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 - 2,0	98	2
2,0 - 9,5	98 → 50	2 → 50
9,5 - 12,0	50	50

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử, dung dịch B, dung dịch đối chiếu (2), dung dịch phân giải và dung dịch đối chiếu (4).

Sử dụng sắc đồ đối chiếu cung cấp kèm theo sulbactam chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất A, C, D, E và F. Sử dụng sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp so với sulbactam (thời gian lưu khoảng 3 min) như sau: tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất C khoảng 2,3; tạp chất D khoảng 3,1; tạp chất E khoảng 3,3; tạp chất F khoảng 3,9. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất B (acid 6-aminopenicilanic) và sulbactam không nhỏ hơn 5,0. Để tính hàm lượng mỗi tạp chất, sử dụng nồng độ của sulbactam trong dung dịch đối chiếu (2) và nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 0,6; tạp chất B là 0,5; tạp chất D là 0,5; tạp chất F là 0,6;

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.
 Tạp chất B, D, F: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.
 Tạp chất C, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.
 Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.
 Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.
 Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*)-2-amino-3-methyl-3-sulfinobutanoic.
 Tạp chất B: 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 C: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-bromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic 4,4-dioxyd (acid 6-bromopenicilanic sulfon).
 Tạp chất D: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-bromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-bromopenicilanic).
 Tạp chất E: Acid (2*S*,5*R*)-6,6-dibromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic 4,4-dioxyd (acid 6,6-dibromopenicilanic sulfon).
 Tạp chất F: Acid (2*S*,5*R*)-6,6-dibromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6,6-dibromopenicilanic).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,17 EU/mg (Phụ lục 13.2, phương pháp tạo gel).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có qui 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, điều kiện sắc ký, chuẩn bị các dung dịch như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng sulbactam dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_8H_{11}NO_5S$ của sulbactam chuẩn.

Hàm lượng phần trăm sulbactam natri ($C_8H_{10}NNaO_5S$) có trong chế phẩm bằng hàm lượng sulbactam nhân với 1,094.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng tiệt trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

VIÊN NÉN TAMOXIFEN

Là viên nén chứa tamoxifen citrat.

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 tamoxifen, $C_{26}H_{29}NO$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ đồng đều đơn vị liều, phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ tại các bước sóng tương ứng với các bước sóng cực đại và cực tiểu trên phổ thu được từ dung dịch chuẩn.

B. Cho 1 viên nén vào ống nghiệm dung tích 15 ml, thêm 4 ml pyridin (TT) và 2 ml anhydrid acetic (TT), lắc sẽ thấy xuất hiện màu vàng ngay lập tức. Đun nóng nhẹ trong cách thủy, xuất hiện màu hồng đến màu đỏ đậm, chứng tỏ sự có mặt của ion citrat.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch acid hydrocloric 0,02 M (TT).

Tốc độ quay: 100 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 và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan tamoxifen citrat chuẩn trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tamoxifen tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 275 nm.

Tính hàm lượng tamoxifen đã hòa tan trong một viên từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{26}H_{29}NO$ của tamoxifen citrat chuẩn.