

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

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng tamoxifen, $C_{26}H_{29}NO$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác tamoxifen citrat chuẩn trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tamoxifen tương đương với dung dịch thử.

Dung dịch thử: Cho 1 viên nén vào bình định mức 100 ml, đầm nát bằng đũa thủy tinh, thêm 75 ml *methanol* (TT) và lắc 5 min. Thêm *methanol* (TT) đến vạch và lắc đều, lọc qua giấy lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 275 nm. Dùng *methanol* (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng tamoxifen trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{29}NO$ của tamoxifen citrat chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,08 g *natri 1-octansulfonat* (TT) trong 320 ml nước, thêm 2 ml *acid acetic băng* (TT), trộn đều, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 200 µg/ml tamoxifen citrat chuẩn trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg tamoxifen vào ống ly tâm dung tích 50 ml có nắp. Thêm 30,0 ml pha động, lắc cơ học ít nhất 15 min. Ly tâm ở tốc độ 1000 r/min. Pha loãng 5,0 ml dịch trong phía trên thành 25,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tamoxifen từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 3,0 %.

Tính hàm lượng tamoxifen trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{29}NO$ của tamoxifen citrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc chống ung thư.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

VIÊN NÉN TENOXICAM

Là viên nén chứa tenoxicam.

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 tenoxicam, $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, từ 92,5 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel F₂₅₄*

Dung môi triển khai: *Acid formic khan - acetone - dicloromethan* (4 : 30 : 70).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 20 mg tenoxicam, thêm 20 ml *dicloromethan* (TT), lắc siêu âm 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch tenoxicam chuẩn 0,1 % trong *dicloromethan* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng 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 có vị trí, màu sắc và kích thước phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với pic tenoxicam trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm *phosphat pH 6,8*.

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 500 ml nước, thêm 23 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), pha loãng thành 1000 ml với nước và điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) hoặc *dung dịch acid phosphoric 10 %* (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc (nếu cần) với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 368 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch tenoxicam chuẩn có nồng độ tương đương, pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng tenoxicam, $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, được hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ trong tenoxicam chuẩn.