

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Tinh hàm lượng phần trăm của sultamicilin, $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$ trong sultamicilin tosilat chuẩn và nhân hàm lượng sultamicilin tosilat với 0,7752.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

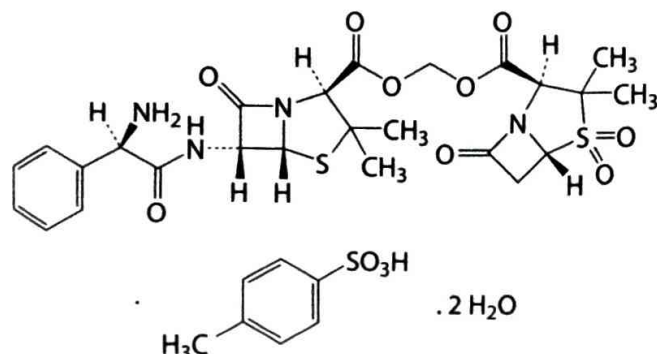
Loại thuốc

Thuốc ức chế enzym beta-lactamase.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

SULTAMICILIN TOSILAT DIHYDRAT



$C_{25}H_{30}N_4O_9S_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 2H_2O$

P.t.l: 803

Sultamicilin tosilat dihydrat là 4-methylbenzensulfonat của methylen (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-aminophenyl-acetyl]-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat dihydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm được bán tổng từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96%.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của sultamicilin tosilat chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ +178° đến +195°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản các dung dịch này không quá 6 h ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Pha động A: Dung dịch natri dihydrophosphat (TT) 4,68 g/l được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT₁).

Dung dịch A: Methanol (TT₁) - acetonitril (TT₁) (20 : 80).

Dung dịch B: Hòa tan 1,56 g natri dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước. Thêm 7,0 ml acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch B - dung dịch A (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 70,0 mg chế phẩm trong 35 ml dung dịch A và siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg sultamicilin tosilat chuẩn trong 35 ml dung dịch A và siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Phân tán 15 mg chế phẩm trong 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,04 % (TT) và siêu âm khoảng 5 min. Thêm 20 ml dung dịch acid hydrochloric (TT) 0,36 g/l và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 70,0 ml dung dịch A và siêu âm khoảng 1 min. Thêm 25 ml dung dịch B, trộn đều và siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch mẫu trắng.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 32,3 mg ampicilin trihydrat chuẩn (tạp chất B) và 7,0 mg sulbactam chuẩn (tạp chất A) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3,5 μm).

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

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	95 → 30	5 → 70
15 - 16	30	70
16 - 16,5	30 → 95	70 → 5
16,5 - 20	95	5

SULTAMICILIN TOSILAT DIHYDRAT

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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

Thời gian lưu tương đối so với sultamicilin (thời gian lưu khoảng 9,3 min): Tạp chất A khoảng 0,41; acid ampicilin peniciloic khoảng 0,47; tosilat khoảng 0,50; tạp chất B khoảng 0,55; tạp chất C khoảng 0,94; tạp chất D khoảng 1,09; tạp chất F khoảng 1,23; tạp chất E khoảng 1,26; tạp chất G khoảng 1,42.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic acid ampicilin peniciloic và pic tosilat ít nhất là 2,5 và độ phân giải giữa pic tosilat và pic tạp chất B ít nhất là 2,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (2,0 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).

Tạp chất C, D, E, F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (4,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S,5R)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic 4,4-dioxid (sulbactam).

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

Tạp chất C: Acid [(2R)-aminophenylacetyl]amino]-(4S)-4-[[[(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxy]methoxy]carbonyl]-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]acetic (acid peniciloic của sultamicilin).

Tạp chất D: Methylen(2S,5R,6R)-3,3-dimethyl-6-[(2R)-[(1-methyl-4-oxopentyliden)amino]phenyl-acetyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2S,5R)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat.

Tạp chất E: Methylen bis[(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat] (sulbactam methylen ester).

Tạp chất F: Methylen (2S,5R,6R)-6-[(2R)-[[[(2S,5R,6R)-6-[(2R)-aminophenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (ampicilin sultamicilin amid).

Tạp chất G: Methylen (2S,5R,6R)-6-[(2R)-[[[(2R)-aminophenylacetyl]amino]]-(4S)-4-[[[(2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-

trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]-carbonyl]oxy]methoxy]carbonyl]-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]acetyl]amino]phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2S,5R)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (sultamicilin dimer).

Ethyl acetat

Không được quá 2,0 %.

Phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 7,0 ml hỗn hợp nước - dimethylformamid (1 : 99).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,200 g ethyl acetat (TT) trong 240 ml hỗn hợp nước - dimethylformamid (1 : 99), sau đó pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 7,0 ml với hỗn hợp nước - dimethylformamid (1 : 99).

Đặt ngay các lọ bằng nút cao su kín có phủ polytetra fluoroethylen và kẹp nắp nhôm bảo vệ. Lắc đều thu được dung dịch đồng nhất.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (50 m × 0,32 mm) phủ lớp pha tĩnh poly(dimethyl)siloxan dày 1,8 μm hoặc 3,0 μm.

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Vận tốc tuyến tính: 35 cm/s.

Tỉ lệ chia dòng: 1 : 5.

Điều kiện tiêm pha hơi:

Nhiệt độ cân bằng: 105 °C.

Thời gian cân bằng: 45 min.

Nhiệt độ đường dẫn mẫu: 110 °C.

Thời gian điều áp: 30 s.

Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 6	70
	6 - 16	70 → 220
	16 - 18	220
Buồng tiêm		140
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 ml.

Thời gian lưu tương đối so với dimethylformamid (thời gian lưu khoảng 14 min): Ethyl acetat khoảng 0,7.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp methanol - acetonitril (40 : 60) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb được pha từ dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) bằng hỗn hợp methanol - acetonitril (40 : 60).

Nước

Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

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

Tính hàm lượng phần trăm của sultamicilin tosilat trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$ trong sultamicilin tosilat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

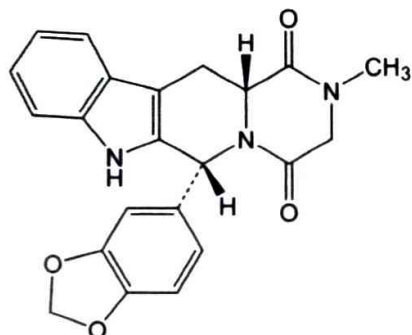
Loại thuốc

Thuốc ức chế enzyme beta-lactamase.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

TADALAFIL



$C_{22}H_{19}N_3O_4$

P.t.l: 389,4

Tadalafil là (6*R*,12*aR*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino [1',2':1,6]-pyrido[3,4-*b*]indol-1,4-dion, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{22}H_{19}N_3O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong dimethyl sulfoxid, khó tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong nước.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: A, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của tadalafil chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất A, B và C, 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 đối chiếu (1).

C. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4): Từ +78,0° đến +84,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dimethyl sulfoxid* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất A, B và C

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Hexan* - 2-*propanol* (50 : 50).

Dung môi pha mẫu: *Acetonitril* - *hexan* - 2-*propanol* (20 : 40 : 40).

Dung dịch A: Hòa tan 27 g *tetrabutylamoni hydroxyd* (TT) trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg tadalafil chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất A, hòa tan 25 mg chế phẩm trong 40 ml dung môi pha mẫu, thêm 1 ml dung dịch A, lắc đều và để yên trong 20 min, thêm 1 ml *acid trifluoroacetic* (TT) rồi pha loãng vừa đủ đến 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (4): Hút 1,0 ml dung dịch thử và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) pha loãng thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *dẫn xuất amylose của silica gel dùng cho sắc ký tách đồng phân đối quang* (10 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 222 nm.

Tốc độ dòng: 0,75 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,2 lần thời gian lưu của pic tadalafil.

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

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), pic tạp chất A có thời gian lưu tương đối bằng khoảng 0,8 so với pic chính tadalafil (thời gian lưu khoảng 11 min).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) độ phân giải giữa pic tadalafil và pic tạp chất A không nhỏ hơn 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn