

Calci

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.3).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Sắt

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong 20 ml nước. Thêm một hỗn hợp gồm 5 ml formaldehyd (TT) đã được trung tính hóa trước theo chỉ thị là dung dịch phenolphthalein (TT) và 20 ml nước. Sau 1 min đến 2 min, chuẩn độ chậm bằng dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ). Dùng 0,2 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ) tương đương với 53,49 mg NH₄Cl.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

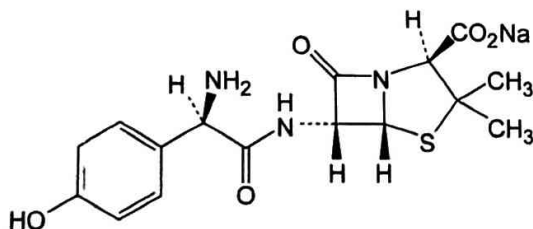
Loại thuốc

Dùng để acid hóa nước tiểu và điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa.

Chế phẩm

Dung dịch uống.

AMOXICILIN NATRI



C₁₆H₁₈N₃NaO₅S

P.t.l.: 387,4

Amoxicilin natri là (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat natri, phải

chứa từ 89,0 % đến 102,0 % C₁₆H₁₈N₃NaO₅S, tính theo chế phẩm khan.

Amoxicilin natri là sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng, rất hút ẩm.

Rất tan trong nước, hơi tan trong ethanol khan, rất khó tan trong acetone.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 0,5 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT), khuấy đều và để yên trong nước đá 10 min. Lọc lấy tinh thể và rửa với 2 - 3 ml hỗn hợp dung môi gồm 1 thể tích nước và 9 thể tích acetone (TT), sấy ở 60 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tinh thể thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của amoxicilin trihydrat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G đã được silan hóa.

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch natri bicarbonat 4,2 % (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong 10 ml dung dịch natri bicarbonat 4,2 % (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg amoxicilin trihydrat chuẩn và 25 mg ampicilin trihydrat chuẩn trong 10 ml dung dịch natri bicarbonat 4,2 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Đặt bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod cho đến khi các vết xuất hiện và kiểm tra bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương đương với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách ra rõ ràng.

C. Chế phẩm phải cho 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 natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Kiểm tra ngay sau khi pha.

Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2). Dung dịch lúc đầu có thể có màu hồng nhưng chỉ trong thời gian rất ngắn, sau 5 min độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,20.

pH

Từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +240° đến +290°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong dung dịch kali biphthalat 0,4 % và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 5,0: Hút 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT), thêm dung dịch natri hydroxyl loãng (TT) đến pH 5,0 và pha loãng với nước thành 1000 ml.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (1 : 99).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (20 : 80).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30,0 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4,0 mg cefadroxil chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch này thêm vào 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml với pha động A. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 1,0 ml nước vào 0,20 g amoxicilin trihydrat (TT). Lắc đều và thêm từng giọt dung dịch natri hydroxyl loãng (TT) để hòa tan hoàn toàn. pH của dung dịch thu được khoảng 8,5. Để dung dịch này ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Pha loãng 0,5 ml dung dịch này thành 50,0 ml với pha động A.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min với chương trình gradient dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - t _R	92	8
t _R - (t _R + 25)	92 → 0	8 → 100
(t _R + 25) - (t _R + 40)	0	100
(t _R + 40) - (t _R + 55)	92	8

t_R là thời gian lưu của amoxicilin xác định bằng dung dịch đối chiếu (3).

Nếu phải điều chỉnh pha động để đạt được yêu cầu về độ phân giải thì việc điều chỉnh tỷ lệ thành phần sẽ được áp dụng ngay tại thời điểm bắt đầu chương trình gradient và cả trong phần Định lượng.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu (2) và (3), tiến hành sắc ký đẳng dòng với tỷ lệ pha động tại thời điểm bắt đầu. Tiêm dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4), tiến hành sắc ký với chương trình gradient dung môi đã nêu ở trên. Tiêm pha động A để làm mẫu trắng, tiến hành sắc ký với chương trình gradient dung môi đã nêu ở trên.

Trên sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (4), 3 pic chính được rửa giải ra sau pic amoxicilin lần lượt là tạp chất C, dimer amoxicilin (tạp chất J; n = 1) và trimer amoxicilin (tạp chất J; n = 2).

Thời gian lưu tương đối so với amoxicilin của các chất như sau: Tạp chất C khoảng 3,4; tạp chất J (n = 1) khoảng 4,1; tạp chất J (n = 2) khoảng 4,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của amoxicilin và pic của cefadroxil ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ giữa pha động A và pha động B.

Giới hạn:

Tạp chất J (n = 1): Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), diện tích của pic tương ứng với tạp chất J (n = 1) không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).

Các tạp đơn khác: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính và pic tương ứng với tạp chất J (n = 1) không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).

Tổng tất cả các tạp: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 9 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (9,0 %). Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

N,N-dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 10.16, phương pháp 1 hoặc 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (theo khối lượng) (Phụ lục 10.17).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Dưới 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành các biện pháp thích hợp để loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu này.

Định lượng

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

Pha động: Hỗn hợp pha động A và pha động B với tỷ lệ tại thời điểm bắt đầu của chương trình gradient đã nêu, điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1) 6 lần. Phép thử không có giá trị nếu độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính lớn hơn 1,0 %.

Tiêm lần lượt dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1). Hàm lượng phần trăm của amoxicilin natri bằng hàm lượng phần trăm của amoxicilin nhân với hệ số 1,060.

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín.

Nếu là nguyên liệu vô khuẩn: Đựng trong bao bì kín, vô khuẩn và tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN

Bột pha tiêm amoxicilin là bột kết tinh vô khuẩn của amoxicilin natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, phải từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của amoxicilin natri.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} silan hóa (Merck silanised silica gel 60 F_{254} RP-18 là phù hợp).

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm trong dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT) để được dung dịch có nồng độ amoxicilin 0,25 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,25 % amoxicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,25 % amoxicilin trihydrat chuẩn và 0,25 % ampicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Cho vào bình chứa hơi iod để phát hiện các vết. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc, kích thước với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

C. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Pha chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) để được dung dịch chứa 10 % amoxicilin, pH phải từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột thuốc.

Nội độc tố vi khuẩn

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET (TT) để thu được dung dịch có nồng độ amoxicilin 10 mg/ml (dung dịch A). Giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 5,0: Thêm dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) vào 250 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT) đến pH 5,0 và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm pH 5,0 (1 : 99).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm pH 5,0 (20 : 80).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương 0,15 g amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min, thêm pha động A vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Thêm 1 ml nước vào 0,2 g amoxicilin trihydrat chuẩn, lắc và thêm từng giọt dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) để hòa tan hoàn toàn (pH của dung dịch thu được khoảng 8,5). Để dung dịch này ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với pha động A.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,003 % amoxicilin trihydrat chuẩn và 0,0004 % cefadroxil chuẩn trong pha động A.