

hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %). Phép thử chỉ có giá trị khi vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và từ dung dịch thử đã di chuyển được một đoạn đủ để các vết phụ tách rõ rệt và nhìn thấy rõ vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Alcaloid và strophanthin-K

Thêm 0,5 ml *dung dịch acid tanic 10 %* vào 5,0 ml dung dịch S, không có tủa tạo thành.

Nước

Từ 18,0 % đến 22,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*, pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn bị mẫu chuẩn giống như mẫu thử với 40,0 mg ouabain chuẩn. Thêm 3,0 ml *dung dịch natri picrat kiềm (TT)* vào 5,0 ml dung dịch thử và 5,0 ml dung dịch chuẩn. Để yên 30 min tránh ánh sáng và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 495 nm. Dùng hỗn hợp 5,0 ml *ethanol 96 % (TT)* và 3,0 ml *dung dịch natri picrat kiềm (TT)* chuẩn bị đồng thời làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng của $C_{29}H_{44}O_{12}$ từ các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của ouabain chuẩn.

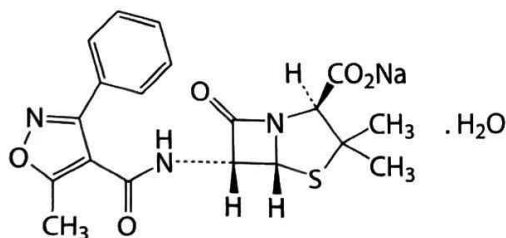
Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị suy tim.

OXACILIN NATRI MONOHYDRAT



$C_{19}H_{18}N_3NaO_5S \cdot H_2O$

P.t.l: 441,4

Oxacilin natri monohydrat là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat natri monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan. Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

Định tính

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

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) đo ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,10.

pH

Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,30 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +196° đến +212°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 25 thể tích *acetonitril (TT)* với 75 thể tích dung dịch *kali dihydrophosphat 0,27 %* được chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg cloxacilin natri chuẩn (tạp chất E) và 5 mg oxacilin natri monohydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất B và tạp chất D, hòa tan 25 mg chế phẩm trong 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,05 M (TT)*, để yên trong 3 min và pha loãng thành 100 ml với pha động. Tiêm ngay dung dịch thu được vào hệ thống sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg oxacilin chuẩn dùng để định tính pic (gồm tạp chất E, F, G, I và J) trong 5 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 7 lần thời gian lưu của pic oxacilin.

Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu.
Xác định các pic tạp chất: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), 2 pic được rửa giải ra trước pic chính lần lượt là pic của tạp chất B và tạp chất D.
So sánh sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxacilin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất E, F, G, I và J.
Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic oxacilin (thời gian lưu khoảng 5 min) là: Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B (isomer 1) khoảng 0,4; tạp chất B (isomer 2) khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,65; tạp chất D (2 isomer) khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,5; tạp chất F khoảng 1,9; tạp chất G khoảng 2,1; tạp chất H khoảng 3,5; tạp chất I khoảng 3,8; tạp chất J khoảng 5,8.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic oxacilin và pic tạp chất E không nhỏ hơn 2,5.
Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxacilin chuẩn dùng để định tính pic.
Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tổng diện tích của 2 pic tương ứng với 2 pic isomer của tạp chất B không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).
Diện tích của pic tương ứng với tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
Tổng diện tích của 2 pic tương ứng với 2 pic isomer của tạp chất D, diện tích của mỗi pic tạp chất F, G, I, J không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Diện tích của mỗi pic tạp đơn khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 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 B: Acid (4*S*)-2-[carboxy[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid penicilloic của oxacilin).
Tạp chất C: Acid 5-methyl-3-phenylisoxazol-4-carboxylic.
Tạp chất D: Acid (2*R*,4*S*)-5,5-dimethyl-2-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]methyl]thiazolidin-4-carboxylic (acid peniloic của oxacilin).
Tạp chất E: Cloxacilin.
Tạp chất F: Acid (2*R*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-thiocarboxylic (thiooxacilin).

Tạp chất G: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (cloxacilin isomer).
Tạp chất H: Acid (3*S*,7*R*,7*aR*)-2,2-dimethyl-5-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-2,3,7,7a-tetrahydroimidazo[5,1-*b*]thiazol-3,7-dicarboxylic (acid penilic của oxacilin).
Tạp chất I: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (6APA oxacilin amid).
Tạp chất J: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-[(2*R*,4*S*)-4-carboxy-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]][(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (ozolamid của 6-APA dimer).

Ethyl acetat và butyl acetat

Phương pháp sắc ký khí head-space (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 6,0 ml nước.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 83 mg ethyl acetat (TT) và 83 mg butyl acetat (TT) trong nước và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Sử dụng 6,0 ml dung dịch này.
Đóng ngay các lọ đựng mẫu tiêm bằng nút cao su có bao lớp polytetrafluoroethylen và giữ bởi một vòng chụp ngoài bằng nhôm. Lắc đều để thu được dung dịch đồng nhất.
Điều kiện sắc ký:
Cột mao quản bằng silica nung chảy (50 m × 0,32 mm), được phủ lớp phim poly(dimethyl)siloxan dày 5 μm.
Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí (TT).
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Các điều kiện tiêm pha hơi tĩnh:
Nhiệt độ cân bằng: 80 °C.
Thời gian cân bằng: 60 min.
Nhiệt độ dòng chảy: 140 °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

Detector ion hóa ngọn lửa.
Thời gian lưu của ethyl acetat khoảng 10 min, của butyl acetat khoảng 15,5 min.
Giới hạn:
Ethyl acetat không được quá 1,0 %.
Butyl acetat không được quá 1,0 %.

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (Phụ lục 10.17).

OXYGEN

Nước

Từ 3,5 % đến 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,20 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg oxacilin natri monohydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng oxacilin natri, $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$ trong oxacilin natri monohydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn phải bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Nang, bột pha tiêm.

OXYGEN

O₂

P.t.l: 32,00

Oxygen phải chứa ít nhất 99,5 % O₂ (tt/tt).

Tính chất

Khí không màu, không mùi.

1 ml oxygen hòa tan trong khoảng 32 ml nước và trong khoảng 7 ml ethanol ở 20 °C, tại áp suất 101,3 kPa.

Định tính

A. Cho một mảnh gỗ cháy còn than hồng tiếp xúc với chế phẩm, sẽ bốc cháy thành ngọn lửa sáng.

B. Lắc chế phẩm với *dung dịch kiểm pyrogallol* (TT), chế phẩm sẽ bị hấp thụ và dung dịch chuyển thành màu nâu sẫm.

Khí oxygen được sản xuất bằng quy trình phân đoạn khí hóa lỏng thì không phải thử hai chỉ tiêu carbon monoxyl và carbon dioxyd.

DUỐC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Carbon monoxyl

Không được quá 5 phần triệu (tt/tt).

Tiến hành theo Phụ lục 9.5: “Thử giới hạn carbon monoxyl trong khí y tế”. Dùng 7,5 L chế phẩm để thử, tốc độ dòng 4 L/h và 7,5 L argon để làm mẫu trắng. Chênh lệch thể tích *dung dịch natri thiosulfat 0,002 M* (CD) giữa 2 lần chuẩn độ không được quá 0,4 ml.

Ổng nghiệm dùng cho các phép thử: Carbon monoxyl, Carbon dioxyd, Các chất oxy hóa phải đáp ứng yêu cầu trong Phụ lục 9.1 và đường kính trong của ống nghiệm thích hợp, sao cho chiều cao của 50 ml chất lỏng đem thử phải từ 12 cm đến 14cm.

Carbon dioxyd

Không được quá 0,03 % (tt/tt).

Sục 1,0 L chế phẩm qua 50 ml *dung dịch bari hydroxyd 0,15 M* (TT) trong.

Nếu dung dịch bị đục, thì độ đục không được quá độ đục của dung dịch đối chiếu gồm 1,0 ml *dung dịch natri hydrocarbonat 0,11 %* trong nước không có carbon dioxyd (TT) và 50 ml *dung dịch bari hydroxyd 0,15 M* (TT).

Giới hạn acid - kiềm

Dung dịch thử: Cho 2,0 L chế phẩm chạy qua hỗn hợp gồm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N* (CD) và 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N* (CD).

Thêm vào mỗi dung dịch trên 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl 0,02 %* trong ethanol 70 %. Cường độ màu của dung dịch thử phải đậm hơn dung dịch đối chiếu (1) và nhạt hơn dung dịch đối chiếu (2).

Các chất oxy hóa

Cho vào mỗi bình trụ 50 ml *dung dịch hồ tinh bột có kali iodid* (TT) vừa mới pha và 0,2 ml *acid acetic băng* (TT).

Đề hai bình trong chỗ tối. Cho 5,0 L chế phẩm sục qua một trong hai bình. So sánh màu của dung dịch trong hai bình. Dung dịch trong cả hai bình phải không màu.

Nước

Hàm lượng nước không được quá 60 µg/l.

Thiết bị bao gồm một trong một ảm kế điện như mô tả dưới đây, một ống dò độ ẩm thích hợp, hoặc một ảm kế.

Các tế bào đo bao gồm một màng anhydrid phosphoric mỏng đặt giữa hai dây bạch kim được cuộn lại sao cho có hoạt tính như các điện cực. Anhydrid phosphoric hấp thụ hơi nước trong khí thử sẽ tạo thành acid phosphoric, acid này là một chất dẫn điện.

Trước khi đưa khí thử vào thiết bị, để khí ổn định ở nhiệt độ phòng và đảm bảo nhiệt độ không đổi trong máy. Tạo một điện thế liên tục giữa các điện cực để điện phân nước và tái tạo anhydrid phosphoric.