https://nhathuocngocanh.com/

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 15 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Thêm 0,05 ml *dung dịch da cam methyl (TT)* vào 2 ml dung dịch S. Dung dịch phải có màu vàng.

Điểm đông đặc
Không được dưới 39,5 °C (Phụ lục 6.6).

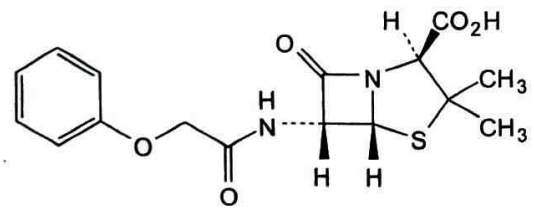
Cắn sau khi bay hơi
Không được quá 0,05 %.
Lấy 5,000 g chế phẩm làm bay hơi đến khô trên cách thủy và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h.

Định lượng
Hòa tan 2,000 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi. Chuyển 25,0 ml dung dịch thu được vào 1 bình thủy tinh có nút mài. Thêm 50,0 ml *dung dịch brom 0,1 N (CĐ)* và 5 ml *acid hydrocloric (TT)*. Đậy bình và để 30 min (thỉnh thoảng lắc), sau đó để yên 15 min nữa. Thêm 5 ml *dung dịch kali iodid 20 % (TT)*, lắc và chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* cho đến màu vàng nhạt. Thêm 0,5 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* và 10 ml *cloroform (TT)*, tiếp tục vừa chuẩn độ vừa lắc mạnh. Song song làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch brom 0,1 N (CĐ)* tương đương với 1,569 mg C_6H_6O.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Sát trùng, bảo quản chống nhiễm khuẩn, chống ngứa.

PHENOXYMETHYLPENICILIN



$C_{16}H_{18}N_2O_5S$ P.t.l: 350,4

Phenoxymethylpenicilin là acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxyacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylic, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ.
Tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxy-phenoxymethylpenicilin phải từ 95,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Rất khó tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A.
Nhóm II: B, C, D.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của phenoxymethylpenicilin chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử pH.
C. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo Định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).
D. Chế phẩm cho phản ứng B trong phép thử Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

pH
Từ 2,4 đến 4,0 (Phụ lục 6.2)
Lắc 50 mg chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* để tạo thành hỗn dịch.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước dùng cho sắc ký (10 : 30 : 60).
Pha động B: *Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước dùng cho sắc ký* (5 : 60 : 35).
Dung môi pha mẫu: Thêm 500 ml *nước* vào 250 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,84 % (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi, chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 55,0 mg phenoxymethylpenicilin kali chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 9 mg phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa tạp chất B, D, E và F) trong 2 ml dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl loại dùng cho sắc ký (TT)* (3 µm).
Nhiệt độ cột: 50 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

https://nhathuocngocanh.com/

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	85	15
2 - 5	85 → 70	15 → 30
5 - 17	70 → 0	30 → 100
17 - 22	0	100

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).
Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, D, E và F.
Thời gian lưu tương đối so với phenoxymethylpenicilin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất B khoảng 0,29; tạp chất D khoảng 0,38; tạp chất E khoảng 0,55 và 0,61; tạp chất F khoảng 0,88 và 0,95.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa các đồng phân của tạp chất F ít nhất là 3,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỷ số tín hiệu/nhiễu của pic chính ít nhất là 20.
Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin trong dung dịch đối chiếu (3). Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất B là 0,5, tạp chất E là 1,3.
Giới hạn:
Tạp chất E (tổng của 2 đồng phân), tạp chất F (tổng của 2 đồng phân): Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %.
Tạp chất B: Không được quá 0,2 %.
Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.
Tổng tạp chất (không bao gồm tạp chất D): Không được quá 3,0 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(2-phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (benzylpenicilin).
Tạp chất B: Acid phenoxyacetic.
Tạp chất C: 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 D: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[[2-(4-hydroxyphenoxy)acetyl]amino]-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylic (4-hydroxyphenoxymethylpenicilin).
Tạp chất E: Acid (4*S*)-2-[carboxy[(2-phenoxyacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của phenoxymethylpenicilin).
Tạp chất F: Acid (2*RS*,4*S*)-5,5-dimethyl-2-[[(2-phenoxyacetyl) amino]methyl]-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (các acid peniloic của phenoxymethylpenicilin).

Tạp chất D
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3).
Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic của tạp chất D với hệ số hiệu chỉnh là 1,7.
Giới hạn:
Không được quá 1,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,00 g chế phẩm.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic phenoxymethylpenicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ của phenoxymethylpenicilin kali chuẩn. Hệ số chuyển đổi từ phenoxymethylpenicilin kali sang phenoxymethylpenicilin là 0,902.
Tính tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxy-phenoxymethylpenicilin.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN PENICILIN V

Là viên nén chứa phenoxymethylpenicilin.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 80 mg phenoxymethylpenicilin với 5 ml *methanol (TT)* trong bình định mức 250 ml, thêm *nước* đến định mức, trộn đều, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dịch lọc phải có các cực đại ở các bước sóng 268 nm và 274 nm, cực tiểu ở bước sóng 272 nm.