

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của imipenem trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 2,4.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được lớn hơn 1,0 %.

Tạp chất B (đối với mỗi epimer): Không được lớn hơn 0,3 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được lớn hơn 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được lớn hơn 1,5 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (5R,6S)-3-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0] hept-2-en-2-carboxylic (thienamycin).

Tạp chất B: Acid (2R,4RS)-2-[(1S,2R)-1-carboxy-2-hydroxypropyl]-4-[[2-[(iminomethyl)amino]ethyl]sulfanyl]-3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-carboxylic (acid imipenemoic).

Nước

Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm. Dùng thuốc thử Karl Fischer có imidazol thay thế cho pyridin và dùng cốc chuẩn độ sạch cho mỗi lần chuẩn độ.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,17 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). Điều kiện sắc ký, pha động, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng imipenem, $C_{12}H_{17}N_3O_4S$, dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{12}H_{17}N_3O_4S$ trong imipenem chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm carbapenem.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM IMIPENEM VÀ CILASTATIN

BỘT PHA TIÊM IMIPENEM VÀ CILASTATIN

Bột pha tiêm imipenem và cilastatin là một hỗn hợp bột vô khuẩn của imipenem, cilastatin natri và natri bicarbonat để pha tiêm.

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

Hàm lượng imipenem, $C_{12}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng cilastatin, $C_{16}H_{26}N_2O_5S$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột gần như trắng hoặc hơi vàng nhạt.

Định tính

Trong mục Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic imipenem và cilastatin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

pH

pH của dung dịch tạo thành pha như hướng dẫn sử dụng trên nhãn phải từ 6,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 60 °C, chân không, 3 h).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,17 EU cho 1 mg imipenem và 0,17 EU cho 1 mg cilastatin (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 6,8: Hòa tan 0,54 g kali dihydrophosphat (TT) trong 3600 ml nước, điều chỉnh pH tới $6,8 \pm 0,1$ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M hoặc dung dịch acid phosphoric 0,5 M, thêm nước vừa đủ 4000 ml, trộn đều.

Pha động: Hòa tan 2,0 g natri hexansulfonat (TT) trong 800 ml dung dịch đệm pH 6,8. Điều chỉnh pH của dung dịch đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M hoặc dung dịch acid phosphoric 0,5 M. Thêm dung dịch đệm pH 6,8 đến vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn imipenem: Cân chính xác khoảng 26 mg imipenem monohydrat chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 10 ml dung dịch natri clorid đẳng trương (TT), 1,0 ml dung dịch natri bicarbonat 0,1 %, và khoảng 30 ml dung dịch đệm pH 6,8. Lắc siêu âm để hòa tan (chú ý thời gian siêu âm không quá 1 min). Thêm dung dịch đệm pH 6,8 đến định mức, lắc đều. Dung dịch này chứa khoảng 500 µg imipenem khan trong 1 ml. Sử dụng dung dịch ngay sau khi pha.

Dung dịch chuẩn cilastatin: Cân chính xác khoảng 25 mg cilastatin amoni chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 10 ml *dung dịch natri clorid đẳng trương (TT)*, 1,0 ml *dung dịch natri bicarbonat 0,1 %*, và khoảng 30 ml *dung dịch đệm pH 6,8*. Lắc và siêu âm để hòa tan (chú ý siêu âm không quá 1 min). Thêm *dung dịch đệm pH 6,8* đến định mức, lắc đều. *Dung dịch này chứa khoảng 500 µg cilastatin trong 1 ml*. Sử dụng *dung dịch* ngay sau khi pha.

Dung dịch thử: Phân tán lượng bột thuốc có trong 1 lọ bằng một thể tích *dung dịch natri clorid đẳng trương (TT)* tương ứng với thể tích của *dung môi* đã ghi trên nhãn để pha tiêm. Dùng *dung dịch đệm pH 6,8* chuyển hoàn toàn hỗn dịch này vào bình định mức 100 ml, lắc để hòa tan. Thêm *dung dịch đệm pH 6,8* đến thể tích và trộn đều. Pha loãng một thể tích đã được đo chính xác với *dung dịch đệm pH 6,8* để thu được *dung dịch* có nồng độ khoảng 500 µg imipenem trong 1 ml.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).

Nhiệt độ cột được duy trì ở (50 ± 1) °C.

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với *dung dịch chuẩn imipenem* và *dung dịch chuẩn cilastatin*. Số đĩa lý thuyết xác định trên từng pic không được dưới 600. Hệ số đối xứng của mỗi pic không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt các *dung dịch chuẩn* và thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ *dung dịch thử* và *dung dịch chuẩn*, hàm lượng của C₁₂H₁₇N₃O₄S trong imipenem monohydrat chuẩn và C₁₆H₂₆N₅O₂S trong cilastatin amoni chuẩn, tính hàm lượng phần trăm imipenem, C₁₂H₁₇N₃O₄S, và cilastatin, C₁₆H₂₆N₅O₂S, có trong chế phẩm.

Bảo quản

Bảo quản trong lọ kín, vô khuẩn, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

Nhãn

Trên nhãn phải ghi rõ thuốc tiêm sau khi hoàn nguyên phải hòa tan hoàn toàn trong dịch truyền phù hợp trước khi truyền tĩnh mạch.

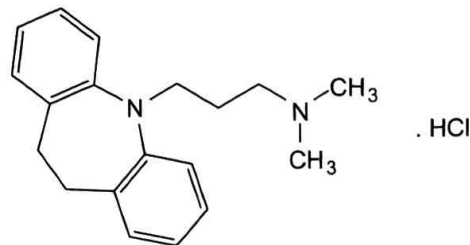
Hàm lượng thường dùng:

250 mg imipenem và 250 mg cilastatin.

500 mg imipenem và 500 mg cilastatin.

750 mg imipenem và 750 mg cilastatin.

IMIPRAMIN HYDROCLORID



C₁₉H₂₄N₂.HCl

P.t.l: 316,9

Imipramin hydroclorid là 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₁₉H₂₄N₂.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay hơi vàng. Dễ tan trong nước và trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

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 imipramin hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): Từ 170 °C đến 174 °C.

C. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 2 ml *acid nitric (TT)*, màu xanh lam đậm xuất hiện.

D. Khoảng 20 mg chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan nhanh 3,0 g chế phẩm trong 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách lắc và khuấy bằng đũa thủy tinh, pha loãng thành 30 ml với cùng *dung môi*.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Sau khi pha xong lập tức pha loãng *dung dịch S* với cùng thể tích *nước*. *Dung dịch* thu được có màu không được đậm hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S có pH từ 3,6 đến 5,0 (Phụ lục 6.2). Đo ngay sau khi pha.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril (TT1) - *dung dịch dikali hydrophosphat 0,52 %* đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric* (40 : 60).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg imipramin dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng *dung môi*.