

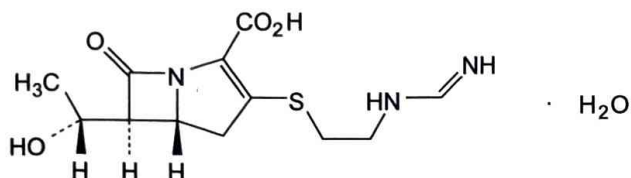
Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

200 mg; 400 mg; 600 mg.

IMIPENEM MONOHYDRAT



$C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

P.t.l: 317,4

Imipenem là acid (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-3-[[2-[(iminomethyl)amino]ethyl]sulphonyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic monohydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{12}H_{17}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men hoặc bằng những phương pháp khác.

Tính chất

Bột màu trắng, gần như trắng hay vàng nhạt, hơi hút ẩm. Khó tan trong nước và trong methanol.

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₃) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Dung dịch không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu số 6 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +90° đến +95°, tính theo chế phẩm khan, đo ở 25 °C (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₃) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đệm A: Hòa tan 0,32 g natri dihydrophosphat khan (TT) và 1,04 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 900 ml nước dùng cho sắc ký (TT). Điều chỉnh đến pH 7,3 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước dùng cho sắc ký (TT).

Dung dịch đệm B: Hòa tan 0,11 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 900 ml nước. Điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - dung dịch đệm B (0,7 : 99,3).

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm A (0,7 : 99,3).

Pha động B: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm A (25 : 75).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 8 ml hỗn hợp dung dịch acid sulfuric loãng - nước (1 : 200). Sau 5 min, thêm 10 mg natri carbonat (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Nhiệt độ buồng tiêm: 5 °C.

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 - 9	100	0
9 - 24	100 → 68	0 → 32
24 - 24,5	68 → 50	32 → 50
24,5 - 29	50	50

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các epimer của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với imipenem (thời gian lưu khoảng 8 min): Epimer I của tạp chất B khoảng 0,33; epimer II của tạp chất B khoảng 0,35; tạp chất A khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic epimer I của tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic epimer I của tạp chất B khỏi pic epimer II của tạp chất B.

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.