

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.

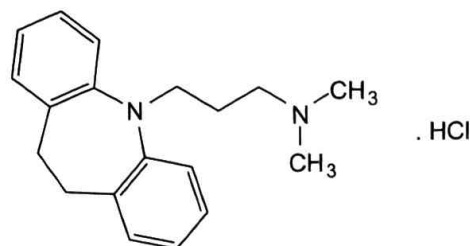
Hàm lượng thường dùng:

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*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của imipramin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic imipramin ít nhất là 5,0.

Thời gian lưu tương đối so với imipramin (thời gian lưu khoảng 7 min) của tạp chất B khoảng 0,7.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic của tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic imipramin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic imipramin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic imipramin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N-methylpropan-1-amin (desipramin).

Tạp chất B: 3-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin (depramin).

Tạp chất C: 10-[3-(dimethylamino)propyl]acridin-9(10H)-on.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol* 96 % (TT) và thêm 5,0 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 N (CED). Chuẩn độ bằng dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CED). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích đã tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CED) tương ứng với 31,69 mg $C_{19}H_{24}N_2.HCl$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế tái thu hồi monoamin, chống trầm cảm 3 vòng.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN IMIPRAMIN

Là viên nén chứa imipramin hydroclorid. Viên có thể được bao đường hay bao phim.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng imipramin hydroclorid, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Chiết một lượng bột viên có chứa khoảng 100 mg imipramin hydroclorid với 10 ml *cloroform* (TT). Lọc dịch cloroform vào một ống nghiệm miệng rộng, làm bay hơi dịch lọc đến còn khoảng 3 ml. Thêm từ từ và cẩn thận *ether* (TT) cho đến khi dung dịch trở nên đục, đun cách thủy cho dung dịch trong trở lại, làm lạnh, để yên cho kết tủa hoàn toàn. Nếu cần có thể kết tinh lại tủa thu được trong *aceton* (TT). Rửa tủa với *ether* (TT), sấy chân không ở 105 °C. Tủa thu được phải đáp ứng các phép thử sau:

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

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

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel* G.

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat* - *acid acetic* băng - *acid hydrochloric* - nước (55 : 35 : 5 : 5).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 0,2 g imipramin, chiết bằng *cloroform* (TT) 3 lần, mỗi lần 10 ml. Lọc và tập hợp các dịch chiết rồi bốc hơi đến khô. Hòa cần thu được trong 10 ml *ethanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *ethanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Phun bản mỏng bằng dung dịch *kali dicromat* 0,5 % trong hỗn hợp nước - *acid sulfuric* (4 : 1). Quan sát ngay bản mỏng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.