

Diện tích của bất kỳ pic phụ khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký của đồ dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic phụ (kể cả pic của tạp chất A) không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

Bỏ qua các pic tương ứng với pic của dung dịch mẫu trắng và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Nước

Không được quá 8,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,20 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % đã được chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch kali hydroxyd 2,2 % - methanol (30 : 70).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước, pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Lấy 0,2 ml dung dịch thu được, cho vào một lọ có nút thủy tinh mài đã có sẵn 2,0 ml dung dịch acid 2,4,6-trinitrobenzen sulphonie 1 %. Thêm 3,0 ml pyridin (TT), đậy nút thật chặt. Lắc mạnh trong 30 s, sau đó đun nóng trong cách thủy ở 75 °C trong 45 min. Làm lạnh trong nước lạnh trong 2 min và thêm 2 ml acid acetic băng (TT), lắc mạnh trong 30 s.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành xử lý giống như dung dịch thử (1), bắt đầu từ “Lấy 0,2 ml dung dịch thu được”.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của amikacin trong nước và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Tiến hành xử lý giống như dung dịch thử (1), bắt đầu từ “Lấy 0,2 ml dung dịch thu được”.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50,0 mg amikacin chuẩn trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với nước. Tiến hành xử lý giống như dung dịch thử (1), bắt đầu từ “Lấy 0,2 ml dung dịch thu được”.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg amikacin chuẩn và 5 mg tạp chất A chuẩn của amikacin trong nước, pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Tiến hành xử lý giống như dung dịch thử (1), bắt đầu từ “Lấy 0,2 ml dung dịch thu được”.

Dung dịch mẫu trắng: Tiến hành giống như dung dịch thử (1), dùng 0,2 ml nước.

Duy trì nhiệt độ của các dung dịch ở 10 °C.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là octadecylsilyl silica gel (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 340 nm.

Tốc độ dòng 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao pic chính không được dưới 50 % của thang đo.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic amikacin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (2) phải nhỏ hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng của C₂₂H₄₃N₅O₁₃ từ diện tích pic amikacin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, bột pha tiêm.

THUỐC TIÊM AMIKACIN

Là dung dịch vô khuẩn của amikacin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm.

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

Hàm lượng amikacin, C₂₂H₄₃N₅O₁₃, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng nhạt.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - amoniac - nước (1 : 4 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Hòa loãng một thể tích dung dịch chế phẩm với nước để thu được dung dịch có chứa 2,5 mg amikacin sulfat trong 1 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg amikacin sulfat chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg kanamycin monosulfat chuẩn trong 1 ml dung dịch thử, pha loãng thành 10 ml bằng nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun dung dịch ninhydrin (TT), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải

tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách ra rõ ràng.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic amikacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Dung dịch chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Hòa loãng chế phẩm với nước BET để thu được dung dịch có nồng độ amikacin tương ứng 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 3,3 EU trong 1 ml.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch A - acetonitril (98 : 2).

Dung dịch A: Hỗn hợp được pha trong nước không có carbon dioxyl (TT) chứa 0,18 % natri octansulfonat (TT), 2 % natri sulfat khan (TT), 5,8 % (tt/tt) acetonitril (TT) và 5 % (tt/tt) dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích dung dịch chế phẩm bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ amikacin 0,5 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 65 mg amikacin sulfat chuẩn và hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là end-capped octadecylsilyl silica gel (5 µm).

Nhiệt độ cột được duy trì ở 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 1,3 lần thời gian lưu của amikacin.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic amikacin không được lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic amikacin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 1,5 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng của amikacin, C₂₂H₄₃N₅O₁₃, trong chế phẩm từ diện tích pic amikacin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₂H₄₃N₅O₁₃ trong amikacin sulfat chuẩn.

1 mg C₂₂H₄₃N₅O₁₃·2H₂SO₄ tương ứng với 0,7488 mg C₂₂H₄₃N₅O₁₃.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

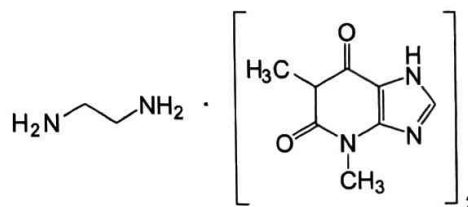
Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Hàm lượng thường dùng

Tính theo amikacin base: 50 mg/1 ml; 250 mg/ml (2 ml, 4 ml).

AMINOPHYLIN

Theophyllin ethylendiamin



(C₇H₈N₄O₂)₂·C₂H₈N₂

P.t.l: 420,4

Aminophyllin là hỗn hợp ổn định của theophyllin và ethylendiamin. Chế phẩm có thể khan hoặc ngâm nước, phải chứa từ 84,0 % đến 87,4 % theophyllin (C₇H₈N₄O₂) và từ 13,5 % đến 15,0 % ethylendiamin (C₂H₈N₂), tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột hoặc hạt nhỏ trắng hay hơi vàng. Dạng khan dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước (dung dịch trở nên đục khi hấp thụ carbon dioxyl), thực tế không tan trong ethanol khan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, E.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) bằng cách thêm từng giọt vừa thêm vừa lắc, lọc. Tủa dùng cho định tính A, B, D và F. Dịch lọc dùng cho định tính C.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa đã được rửa bằng nước và sấy khô ở 105 °C phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của theophyllin chuẩn.

B. Tủa được rửa bằng nước và sấy khô ở 105 °C có điểm chảy từ 270 °C đến 274 °C (Phụ lục 6.7).

C. Thêm 0,2 ml benzoyl clorid (TT) vào dịch lọc. Kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và lắc kỹ. Lọc lấy tủa, rửa bằng 10 ml nước, hòa tan trong 5 ml ethanol 96 % (TT) nóng rồi thêm 5 ml nước. Tủa tạo thành, sau khi được rửa và sấy khô ở 105 °C, có điểm chảy từ 248 °C đến 252 °C (Phụ lục 6.7).

D. Đun khoảng 10 mg tủa với 1,0 ml dung dịch kali hydroxyd 36 % trong cách thủy ở 90 °C trong 3 min. Thêm 1,0 ml dung dịch acid sulfanilic diazo hóa (TT), màu đỏ sẽ từ từ xuất hiện. Song song tiến hành một mẫu trắng.

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Nước.

F. Tủa phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).