

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tazobactam và L-phenylalanin không nhỏ hơn 6,0.

Hàm lượng (%) của các tạp chất được tính theo phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 1,0 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tổng các tạp chất (trừ tạp chất A): Không được quá 0,3 %.

Bỏ qua các pic có trong dung dịch thử tương ứng với các pic của mẫu trắng.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S,3S)-2-amino-3-methyl-3-sulfin-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)butyric.

Nội độc tố vi khuẩn

Đáp ứng yêu cầu của chuyên luận thành phẩm có chứa tazobactam.

Giới hạn nhiễm vi sinh vật (Phụ lục 13.6)

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g.

Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g.

Nước (Phụ lục 10.3).

Không được quá 0,6 % với dạng khan.

Từ 2,2 % đến 3,8 % với dạng ngâm 1/2 phân tử nước.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (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 phù hợp hệ thống và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Lưu ý: Các dung dịch sau dùng ngay sau khi pha, bảo quản và tiêm ở 3 °C. Nếu tiêm mẫu tự động, thay ống nhựa nối với kim tiêm bằng ống thép không gỉ và duy trì ở 3 °C. Nếu không có tiêm mẫu tự động, tiêm ngay sau khi pha.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml tazobactam chuẩn trong pha động.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml chế phẩm trong pha động.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic tazobactam và L-phenylalanin không nhỏ hơn 6,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic tazobactam không lớn hơn 1,8; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tazobactam thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm tazobactam, $C_{10}H_{12}N_4O_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tazobactam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{10}H_{12}N_4O_5S$ của tazobactam chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

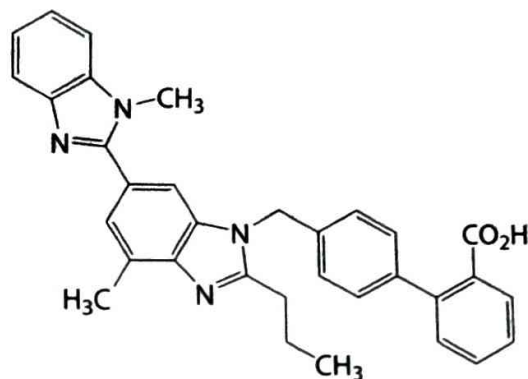
Loại thuốc

Chất ức chế beta-lactamase.

Chế phẩm

Bột pha tiêm piperacilin và tazobactam.

TELMISARTAN



$C_{33}H_{30}N_4O_2$

P.t.l: 514,6

Telmisartan là acid 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{33}H_{30}N_4O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc hơi vàng nhạt.

Thực tế không tan trong nước, khó tan trong methanol, hơi tan trong methylen clorid và tan trong dung dịch natri hydroxyd 1 M.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của telmisartan chuẩn. Nếu phổ thu được ở dạng rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và telmisartan chuẩn trong ethanol khan (TT) nóng, bay hơi đến khô và ghi phổ mới của cần thu được.

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phải không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 2,0 g kali dihydrophosphat (TT) và 3,5 g natri pentansulfonat (TT) trong nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric 10 % (TT) và pha loãng thành 1000 ml với nước.

Pha động B: Methanol (TT₂) - acetonitril (TT₁) (20 : 80).

Dung dịch thử: Thêm vào 25 mg chế phẩm khoảng 5 ml *methanol* (TT) và 100 µl *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT). Hòa tan bằng lắc siêu âm và pha loãng thành 50 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml với *methanol* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan chất chuẩn có trong 1 lọ telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B, C, E và F) trong 2 ml *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm vào 5 mg telmisartan chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất D) khoảng 5 ml *methanol* (TT) và 100 µl *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT). Hòa tan bằng lắc siêu âm và pha loãng thành 10 ml với *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) với kích thước lỗ xốp 10 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 - 3	70	30
3 - 28	70 → 20	30 → 80

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A, B, C, E và F. Sử dụng sắc ký đồ kèm theo telmisartan chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với telmisartan (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất F khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 1,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống sắc ký đồ kèm theo telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic telmisartan ít nhất bằng 3,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất C và D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất A và B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol.

Tạp chất B: Acid 4'-[[7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylic.

Tạp chất C: 1,1-dimethylethyl 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylat.

Tạp chất D: Chưa xác định.

Tạp chất E: Acid 1-[(2'-carboxybiphenyl-4-yl)methyl]-4-methyl-2-propyl-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic.

Tạp chất F: 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxamid.

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 0,190 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan* (TT). Thêm 75 ml *anhydrid acetic* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 25,73 mg $C_{33}H_{30}N_4O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT_1).

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TELMISARTAN

Là viên nén chứa telmisartan.

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 telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục