

Hàm lượng tetraen

Không được quá 13,3 % so với lượng amphotericin B ghi trên nhãn.

Dung dịch thử: Thêm vào lượng bột viên tương ứng với 37,5 mg amphotericin B 5 ml *dimethyl sulfoxid* (TT) và 25 ml *methanol* (TT). Lắc trong 10 min, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 50 ml, lắc mạnh và lọc. Pha loãng 4 ml dung dịch lọc này với *methanol* (TT) vừa đủ 50 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg amphotericin B chuẩn trong 5 ml *dimethyl sulfoxid* (TT), thêm *methanol* (TT) vừa đủ 50 ml. Pha loãng 4 ml dung dịch này với *methanol* (TT) vừa đủ 50 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg nystatin chuẩn trong 25 ml *dimethyl sulfoxid* (TT), thêm *methanol* (TT) vừa đủ 250 ml. Pha loãng 4 ml dung dịch này với *methanol* (TT) vừa đủ 50 ml.

Đo lần lượt độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1) và (2) ở các bước sóng cực đại 282 nm và 304 nm, dùng *dung dịch dimethyl sulfoxid* 0,8 % (tt/tt) trong *methanol* làm mẫu trắng.

Tính độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) của chế phẩm ở cả 2 bước sóng theo kết quả hàm lượng amphotericin B tính được ở phần định lượng. Tính A (1 %, 1 cm) của nystatin chuẩn và amphotericin B chuẩn ở cả 2 bước sóng theo chế phẩm đã làm khô. Tính hàm lượng (%) tetraen trong mẫu theo công thức:

$$X = F + \frac{100(B_1S_2 - B_2S_1)}{(N_2B_1 - N_1B_2)}$$

Trong đó:

S_1 và S_2 là độ hấp thụ riêng của chế phẩm ở 282 nm và 304 nm.

N_1 và N_2 là độ hấp thụ riêng của nystatin chuẩn ở 282 nm và 304 nm.

B_1 và B_2 là độ hấp thụ riêng của amphotericin B chuẩn ở 282 nm và 304 nm.

F là hàm lượng tetraen trong amphotericin B chuẩn.

Định lượng

Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg amphotericin B, thêm 10 ml *nước*, trộn đều, thêm *dimethyl sulfoxid* (TT) vừa đủ 100 ml, lắc 20 min và lọc.

Tiến hành định lượng theo chuyên luận “Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật” (Phụ lục 13.9).

1000 IU tương đương với 1 mg amphotericin B.

Bảo quản

Bảo quản tránh ánh sáng.

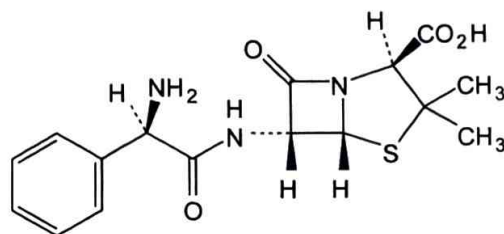
Loại thuốc

Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

10 mg.

AMPICILIN



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$

P.t.l: 349,4

Ampicilin là acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylic, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng.

Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong aceton, ethanol 96 % và dầu béo. Tan trong dung dịch acid loãng và dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 ampicilin chuẩn.

B. Tiến hành phương pháp sắc ký lớp mỏng theo “Định tính các penicilin” (Phụ lục 8.2), dùng pha động B.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử “Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin” (Phụ lục 8.3).

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

Độ trong của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT), đồng thời hòa tan 1,0 g chế phẩm khác trong 10 ml *dung dịch amoniac 2 M* (TT). Quan sát ngay sau khi hòa tan. Cả hai dung dịch trên không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2).

pH

Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxid* (TT) và pha loãng thành 40 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +280° đến +305°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn đều 0,5 ml *acid acetic loãng* (TT), 50 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M* (TT) và 50 ml *acetonitril* (TT), thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động B: Trộn đều 0,5 ml *acid acetic loãng* (TT), 50 ml

dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT) và 400 ml acetonitril (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 27,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 27,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 27,0 mg ampicilin khan chuẩn bằng pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg cefradin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Trộn đều 5,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 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 - t _R	85	15
t _R - (t _R + 30)	85 → 0	15 → 100
(t _R + 30) - (t _R + 45)	0	100
(t _R + 45) - (t _R + 60)	85	15

t_R = thời gian lưu của ampicilin xác định được ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nếu phải điều chỉnh tỷ lệ các thành phần pha động để đạt độ phân giải yêu cầu, việc điều chỉnh này phải được thực hiện ngay tại thời điểm 0 của chương trình dung môi và ở phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm bắt đầu chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch thử (2) và mẫu trắng là pha động A.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của ampicilin và pic của cefradin ít nhất là 3,0; nếu cần điều chỉnh tỷ lệ pha động A : B.

Giới hạn:

Tạp đơn chất: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilanic).

Tạp chất B: Acid (2S,5R,6R)-6-[[[(2S)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptan-2-carboxylic (L-ampicilin).

Tạp chất C: Acid (4S)-2-(3,6-dioxo-5-phenylpiperazin-2-yl)-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (diketopiperazin của ampicilin).

Tạp chất D: Acid (4S)-2-[[[(2R)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]carboxymethyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic(acid peniciloic của ampicilin).

Tạp chất F: Acid (2RS,4S)-2-[[[(2R)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic(acid peniciloic của ampicilin).

Tạp chất E: Acid (2S)-2-[[[(2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-yl]carbonyl]amino]-2-phenylacetic (ampiciliny-D-phenylglycin).

Tạp chất G: (3R,6R)-3,6-Diphenylpiperazin-2,5-dion.

Tạp chất H: 3-Phenylpyrazin-2-ol.

Tạp chất I: Acid (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-[[[(2R)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (D-phenylglycylampicilin).

Tạp chất J: Acid (2S,5R,6R)-6-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic.

Tạp chất K: Acid (2R)-2-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-phenylacetic.

Tạp chất L: Acid (2R)-2-amino-2-phenylacetic (D-phenylglycin).

Tạp chất M: Các co-oligomer của ampicilin và của acid peniciloic của ampicilin.

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 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). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Pha động: Tỷ lệ ban đầu của pha động A và B. Điều chỉnh nếu cần.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ampicilin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) trong 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0.

Tính hàm lượng của C₁₆H₁₉N₃O₄S trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C₁₆H₁₉N₃O₄S trong ampicilin khan chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm

Nang, bột pha hỗn dịch.