

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Tính hàm lượng % của aceton, methanol và tạp chất D theo công thức:

$$\left(\frac{C}{W}\right) \times \left(\frac{R_u}{R_s}\right)$$

Trong đó:

C là nồng độ của dung môi hữu cơ có trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).

W là lượng cistatin natri (mg) có trong dung dịch thử.

R_u: tỷ lệ diện tích pic dung môi hữu cơ tương ứng và diện tích pic propanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.

R_s: tỷ lệ diện tích pic dung môi hữu cơ tương ứng và diện tích pic propanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Aceton: Không được quá 1,0 % (kl/kl).

Methanol: Không được quá 0,5 % (kl/kl).

Tạp chất D: Không được quá 0,4 % (kl/kl).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,50 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

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 30 ml methanol (TT), thêm 5 ml nước. Thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CD) đến khoảng pH 3,0. Tiến hành định lượng theo phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Quá trình chuẩn độ trải qua ba bước nhảy điện thế. Chuẩn độ đến điểm tương đương thứ ba. Tính thể tích thuốc thử tiêu thụ giữa điểm uốn thứ nhất và thứ ba.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 19,02 mg của C₁₆H₂₅N₂NaO₅S.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

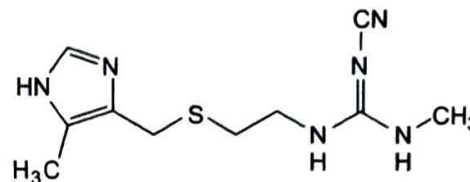
Loại thuốc

Ức chế men dehydropeptidase-I, ức chế chuyển hóa imipenem ở thận.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

CIMETIDIN



C₁₀H₁₆N₆S

P.t.l: 252,3

Cimetidin là 2-cyano-1-methyl-3-[2-[[[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methyl)sulfanyl]ethyl]guanidin, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₁₀H₁₆N₆S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Tan trong ethanol 96 %, khó tan trong nước và thực tế không tan trong methylen clorid. Tan trong các acid vô cơ loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cimetidin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm có sự khác nhau so với phổ của cimetidin chuẩn thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong 2-propanol (TT), bốc hơi đến khô và ghi lại phổ.

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 139 °C đến 144 °C. Nếu cần thiết, hòa tan chế phẩm trong 2-propanol (TT), bốc hơi đến khô và xác định lại điểm chảy.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac - methanol - ethyl acetat (15 : 20 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg cimetidin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí lạnh và đặt bản mỏng trong bình chứa iod đến khi vết tương phản tối đa và đem quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 3,0 g chế phẩm trong 12 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) và pha loãng thành 20 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 0,4 thể tích *diethylamin* (TT) với 780 thể tích *dung dịch natri hexanesulfonat 0,11 %* (TT), điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric* (TT) sau đó thêm 250 thể tích *methanol* (TT₂).

Pha động B: *Methanol* (TT₂).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan cimetidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, D, E, G và H) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4 mg cimetidin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,1 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 - 60	100	0
60 - 65	100 → 90	0 → 10
65 - 120	90	10

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cimetidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất B, C, D, E, G và H. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cimetidin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất F. Thời gian lưu tương đối so với cimetidin (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất G khoảng 0,2; tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 1,5; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 2,0; tạp chất H khoảng 2,3; tạp chất F khoảng 4,6. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của tạp chất C ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất C là 2,5; tạp chất D là 3,3; tạp chất E là 0,7; tạp chất G là 0,6.

Tạp chất B, C, D, E, F, G, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Các tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không

được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích 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 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Methyl 3-cyano-1-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]carbamidodithioat.

Tạp chất B: Methyl 3-cyano-1-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]carbamidat.

Tạp chất C: 1-[(Methylamino)[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]amino]methyliden]ure.

Tạp chất D: 1-Methyl-3-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]guanidin.

Tạp chất E: 2-Cyano-1-methyl-3[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]guanidin.

Tạp chất F: 2-Cyano-1,3-bis[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethyl]guanidin.

Tạp chất G: 2-Cyano-1,3-dimethylguanidin.

Tạp chất H: 1,1'-(Disulfanediyldiethylene)bis(2-cyano-3-methylguanidin).

Tạp chất I: (5-Ethyl-1H-imidazol-4-yl)methanol.

Tạp chất J: 2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl]ethanamin.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

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

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan* (TT) và chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), 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* (CD) tương đương với 25,23 mg C₁₀H₁₆N₆S.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể H₂ histamin.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, sirô, hỗn dịch uống.