

MEROPENEM TRIHYDRAT

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Brom: Cân chính xác khoảng 0,5 g chế phẩm đã tán nhỏ và sấy khô vào chén nung bằng sứ, thêm 2 g kali nitrat (TT), 3 g kali carbonat (TT) và 3 g natri carbonat khan (TT), trộn đều. Phủ lên bề mặt hỗn hợp 3 g hỗn hợp đồng lượng kali carbonat (TT) và natri carbonat khan (TT), nung đến khi cháy hết. Để nguội, hòa tan hỗn hợp đã nung chảy trong 80 ml nước ấm, acid hóa bằng acid nitric (TT). Thêm đúng 25,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ). Lắc kỹ và chuẩn độ bạc thừa bằng dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là 2 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT). Song song làm một mẫu trắng. 1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 7,99 mg Br.

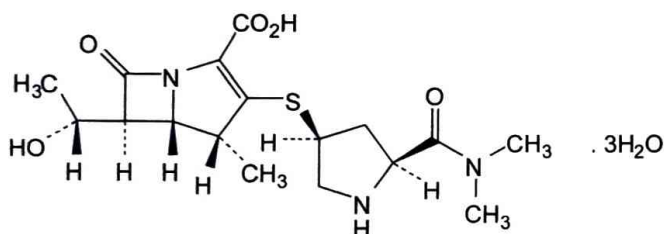
Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc sát trùng ngoài da và vết thương.

MEROPENEM TRIHYDRAT



$C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$

Pt.l: 437,5

Meropenem trihydrat là acid (4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic trihydrat, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men hoặc được tổng hợp hoàn toàn.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay màu vàng nhạt. Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của meropenem trihydrat chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml dung dịch natri hydrocarbonat 5 % (TT).

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ -21° đến -17° , tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g 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). Chuẩn bị dung dịch thử (1), (2) và dung dịch đối chiếu (3) ngay trước khi dùng. Chuẩn bị và bảo quản dung dịch đối chiếu (1) ở $4^\circ C$ và dùng trong vòng 6 h sau khi pha.

Pha động: Acetonitril - dung môi pha mẫu (7 : 100).

Dung môi pha mẫu: Thêm 1,0 ml triethylamin (TT) vào 900 ml nước dùng cho sắc ký, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT), thêm nước dùng cho sắc ký vừa đủ 1000,0 ml.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất A và B, đun nóng 10 ml dung dịch thử (1) đến $60^\circ C$ trong khoảng 20 min hoặc để 10 ml dung dịch thử (1) ở nhiệt độ phòng trong khoảng 8 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg meropenem trihydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: $40^\circ C$.

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

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl .

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của meropenem.

Thời gian lưu tương đối so với meropenem (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 2,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic meropenem ít nhất là 5,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 1,6.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

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

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

Với meropenem trihydrat được tổng hợp hoàn toàn:

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (4R,5S)-5-[(1S,2R)-1-carboxy-2-hydroxy-propyl]-3-[[[(3S,5S)-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-1-[(2S,3R)-2-[(2S,3R)-5-carboxy-4[[[(3S,5S)-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-3-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrol-2-yl]-3-hydroxybutanoyl]-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic.

Nước

Từ 11,4 % đến 13,4 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,125 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có biện pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải thử chỉ tiêu này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ trong meropenem trihydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô trùng thì bảo quản trong đồ đựng vô trùng, kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm carbapenem.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM MEROPENEM

Bột pha tiêm meropenem là hỗn hợp vô khuẩn của meropenem và natri carbonat đóng trong lọ kín.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng meropenem, $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 meropenem trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Dung dịch chế phẩm chứa 50 mg/ml meropenem trong nước phải có pH từ 7,3 đến 8,3 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Thêm 1 ml triethylamin (TT) vào 900 ml nước. Điều chỉnh đến pH $5,0 \pm 0,1$ bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (70 : 1000).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm để thu được dung dịch chứa 5 mg/ml meropenem trong dung dịch đệm.

Dùng ngay sau khi pha.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,029 mg/ml meropenem chuẩn trong dung dịch đệm. Bảo quản dung dịch trong tủ lạnh ngay sau khi pha và dùng trong vòng 24 h.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min (điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của meropenem từ 5 min đến 7 min).

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của meropenem.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic meropenem