

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo amphotericin B chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất B. Thời gian lưu tương đối so với amphotericin B (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất B khoảng 0,75; tạp chất A khoảng 0,8; nystatin khoảng 0,85.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống tại bước sóng 383 nm: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa 2 pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,7 ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tại bước sóng 303 nm:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (5,0 %); nếu sử dụng để sản xuất thuốc tiêm thì diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %)

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 (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tại bước sóng 383 nm:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (4,0 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng các tạp chất ở bước sóng 303 nm và bước sóng 383 nm: Không được lớn hơn 15,0 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Amphotericin A (28,29-dihydro-amphotericin B).

Tạp chất B: Amphotericin X1 (13-O-methyl-amphotericin B).

Tạp chất C: Amphotericin X2 (13-O-ethyl-amphotericin B).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; áp suất không quá 0,7 kPa; 60 °C).

Tro sulfat

Không được quá 3,0 %; không được quá 0,5 % nếu sử dụng để sản xuất thuốc tiêm (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 1,0 EU/mg nếu sử dụng để sản xuất thuốc tiêm mà không có biện pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Trong quá trình định lượng, tất cả các dung dịch phải tránh ánh sáng.

Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *dimethyl sulfoxid* (TT) và vừa lắc vừa thêm dung môi này đến vừa đủ 25,0 ml. Lắc dung dịch gốc liên tục và từ dung dịch gốc này pha loãng bằng *dimethyl sulfoxid* (TT) để thu được các dung dịch có nồng độ thích hợp (44,4; 66,7 và 100 IU/ml). Dung dịch cuối cùng được chuẩn bị bằng cách pha loãng 20 lần các dung dịch trên bằng *dung dịch đệm số 14* (Phụ lục 13.9) vì vậy các dung dịch cuối cùng có chứa 5 % (tt/tt) *dimethyl sulfoxid* (TT). Chuẩn bị đồng thời dung dịch chuẩn và dung dịch thử trong cùng một điều kiện. Tiến hành “Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật” (Phụ lục 13.9).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng và giữ ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô trùng, bảo quản trong bao bì vô trùng, kín.

Nhãn

Trên nhãn phải ghi rõ nếu dùng để sản xuất thuốc tiêm.

Loại thuốc

Chống nấm.

Chế phẩm

Viên ngậm, hỗn dịch uống.

VIÊN NGÂM AMPHOTERICIN

Là viên nén ngậm chứa amphotericin B.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” mục “Viên ngậm” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amphotericin B, $C_{47}H_{73}NO_{17}$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Viên nén tan chậm trong miệng, thường có mùi thơm, vị ngọt.

Định tính

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 12,5 mg amphotericin B, thêm 2,5 ml *dimethyl sulfoxid* (TT) và lắc trong 5 min. Thêm 15 ml *methanol* (TT), lắc 10 min, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 25 ml và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc này thành 100 ml bằng *methanol* (TT). Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 300 nm đến 450 nm phải có 3 cực đại hấp thụ ở 362 nm, 381 nm và 405 nm. Tỉ số độ hấp thụ ở bước sóng 362 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 381 nm khoảng từ 0,5 đến 0,6. Tỉ số độ hấp thụ ở bước sóng 381 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 405 nm khoảng 0,9.

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.

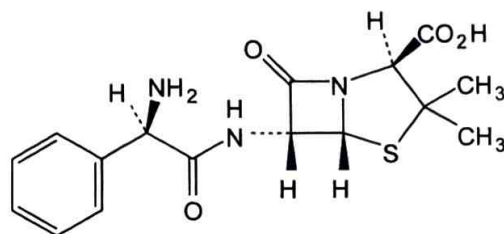
Loại thuốc

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-phenyl-acetyl]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