

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 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 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 (4*R*,5*S*)-5-[(1*S*,2*R*)-1-carboxy-2-hydroxypropyl]-3-[[3*S*,5*S*)-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[3*S*,5*S*)-1-[(2*S*,3*R*)-2-[(2*S*,3*R*)-5-carboxy-4[[3*S*,5*S*)-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-3-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl]-3-hydroxybutanoyl]-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-6-[(1*R*)-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 C₁₇H₂₅N₃O₅S 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 C₁₇H₂₅N₃O₅S 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 “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng meropenem, C₁₇H₂₅N₃O₅S, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu 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 ± 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 μm).

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 μl.

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 không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Các tạp chất chính có thể quan sát ở thời gian lưu tương đối so với meropenem là khoảng 0,45 (tạp chất A) và khoảng 1,9 (tạp chất B).

Tính phần trăm mỗi tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất, nếu có, trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic meropenem trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và hàm lượng của meropenem chuẩn.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,8 %.

Tạp chất B: Không được quá 0,6 %.

Hàm lượng natri

Phải từ 80 % đến 120 % so với lượng ghi trên nhãn.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch A: Hòa tan 38,1 g kali clorid (TT) trong 1000 ml nước.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25,42 mg natri clorid (TT) (đã được sấy khô ở 105 °C trong 2 h) hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml nước. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng nước. Hút 5,0 ml dung dịch thu được chuyển sang bình định mức 50 ml, thêm 5,0 ml dung dịch A và thêm nước đến định mức, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 50 mg meropenem, hòa tan bằng nước và thêm nước vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 25,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng nước. Hút 5,0 ml dung dịch thu được chuyển sang bình định mức 50 ml, thêm 5,0 ml dung dịch A và thêm nước đến định mức, lắc đều.

Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch A - nước (1 : 10).

Cách tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng natri, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của natri ở 589,6 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, nồng độ natri trong dung dịch chuẩn, tính hàm lượng phần trăm natri trong thuốc tiêm.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 9,0 % đến 12,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g; chân không, 65 °C, 6 h).

Nội độc tố vi khuẩn

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha loãng 15 ml dung dịch tetrabutyl-

ammoni hydroxyd (TT) 25 % trong nước thành 750 ml bằng nước. Điều chỉnh đến pH 7,5 ± 0,1 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch đệm (150 : 100 : 750).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 55 mg meropenem chuẩn hòa tan trong nước vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Bảo quản dung dịch trong tủ lạnh ngay sau khi pha và dùng trong vòng 24 h.

Dung dịch thử: Cân và xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong 10 lọ, trộn đều bột thuốc. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 100 mg meropenem, hòa tan trong nước vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 300 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min (Điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của meropenem từ 6 min đến 8 min).

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic meropenem không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm meropenem, C₁₇H₂₅N₃O₅S, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₇H₂₅N₃O₅S của meropenem chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

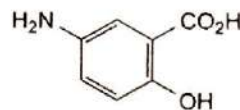
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm carbapenem.

Hàm lượng thường dùng

0,5 g; 1 g.

MESALAZIN



C₇H₇NO₃

P.t.l: 153,1

Mesalazin là acid 5-amino-2-hydroxybenzoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₇H₇NO₃, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột hay tinh thể màu gần như trắng hay xám nhạt hay