

Bảo quản

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

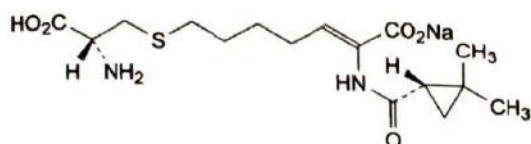
Loại thuốc

Kháng histamin. Đối kháng thụ thể H₁.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg.

CILASTATIN NATRI



C₁₆H₂₅N₂NaO₅S

P.t.l: 380,4

Cilastatin natri là natri (Z)-7-[[[(R)-2-amino-2-carboxyethyl] sulphanyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl] carbonyl] amino]hept-2-enoat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,5 % C₁₆H₂₅N₂NaO₅S, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột vô định hình màu trắng hay hơi vàng, hút ẩm. Rất dễ tan trong nước và methanol, khó tan trong ethanol khan, rất khó tan trong dimethyl sulfoxid, thực tế không tan trong acetone và methylen clorid.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để thử.

Góc quay cực riêng

Từ +41,5° đến +44,5°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 thể tích acid hydrocloric (TT) và 120 thể tích methanol (TT), sau đó 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: Dung dịch đệm phosphat pH 3,25 (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT) - pha động A (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 32,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg cilastatin chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 1 {có chứa tạp chất A, B, E, F, G (epimer 2) và H} trong nước và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 3 mg cilastatin chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 2 {có chứa tạp chất C và G (epimer 1)} trong nước và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 32 mg mesityl oxyd (TT) (tạp chất D) trong 100,0 ml nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng nước.

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 tương hợp với pha động 100 % là dung dịch nước (5 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 3	100	0
3 - 28	100 → 90	0 → 10
28 - 38	90	10
38 - 63	90 → 50	10 → 50
63 - 78	50 → 30	50 → 70
78 - 88	30	70

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cilastatin chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 1 và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic các tạp chất A, B, E, F, G (epimer 2) và H. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cilastatin chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 2 và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic các tạp chất C và G (epimer 1); sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với cilastatin (thời gian lưu khoảng 50 min): Tạp chất E khoảng 0,2; tạp chất A (epimer 1) khoảng 0,60; tạp chất A (epimer 2) khoảng 0,62; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 0,98; tạp chất G (epimer 1) khoảng

1,02; tạp chất G (epimer 2) khoảng 1,05; tạp chất H khoảng 1,06; tạp chất B khoảng 1,17; tạp chất C khoảng 1,23.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 10; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic tạp chất F khỏi pic cilastatin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G (epimer 1) so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic tạp chất G (epimer 1) khỏi pic cilastatin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của cilastatin trong dung dịch đối chiếu (1). Nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất C là 1,3; tạp chất E là 3,3; tạp chất G (epimer 1) là 1,6; tạp chất G (epimer 2) là 1,6.

Giới hạn:

Tạp chất A (tổng các epimer): Không được quá 0,5 %.

Tạp chất C: Không được quá 0,4 %.

Tạp chất E: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất B, F, H: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tạp chất G (đối với mỗi epimer): Không được quá 0,1 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,05 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,03 %.

Bỏ qua pic tạp chất D có thời gian lưu tương ứng với pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (Z)-7-[(RS)-[(R)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfinyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl] carbonyl]amino]hept-2-enoic.

Tạp chất B: Acid (Z)-7-[(R)-2-[[[(1RS)-1-methyl-3-oxobutyl]amino]2-carboxyethyl]sulfonyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoic.

Tạp chất C: Acid (Z)-7-[(R)-2-[(1,1-dimethyl-3-oxobutyl)amino]2-carboxyethyl]sulfonyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoic.

Tạp chất D: 4-methylpent-3-en-2-on (mesityl oxyd).

Tạp chất E: Acid 7-[[[(2R)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfonyl]-2-oxoheptanoic.

Tạp chất F: Acid (Z)-7-[[[(2R)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfonyl]-2-[(2,3-dimethylbut-3-enoyl)amino]hept-2-enoic.

Tạp chất G: Acid (E)-(2RS)-7-[[[(2R)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfonyl]-2-[[[(1S)-2,2-methylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-3-enoic.

Tạp chất H: Acid (Z)-7-[(2-aminoethyl)sulfonyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoic.

Tạp chất D, acetone và methanol

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 0,5 ml propanol (TT) trong

nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2,0 ml acetone (TT), 0,5 ml methanol (TT) và 0,5 ml mesityl oxyd (TT) (tạp chất D) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với nước. Dung dịch này có chứa 316 µg acetone, 79 µg methanol và 86 µg tạp chất D trong 1 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m × 0,53 mm) phủ pha tĩnh macrogol 20 000 (TT) (lớp phim dày 1,0 µm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 9 ml/min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 2,5	50
	2,5 - 5	50 → 70
	5 - 5,5	70
Buồng tiêm mẫu		160
Detector		220

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 acetone, 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 cilastatin 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:

Acetone: 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 hydrochloric 0,1 N* (CE) 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* (CE). 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* (CE) tương đương với 19,02 mg của $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$.

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.

NANG CLARITHROMYCIN

Là nang cứng chứa clarithromycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, phải từ 90,0 % đến 110,0 % 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 clarithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước

Không được quá 6,0 %.

Cân chính xác khoảng 0,25 g bột thuốc, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 110 °C trong 3 h (Phụ lục 9.6).

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hoà tan: 900 ml *dung dịch đệm natri acetat 0,1 M*.

Dung dịch đệm natri acetat 0,1 M: Hoà tan 13,61 g *natri acetat trihydrat* (TT) trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch acid acetic 0,1 M* (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Sau thời gian quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc với pha động để thu được dung dịch có nồng độ clarithromycin khoảng 125 µg/ml.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 4,76 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,4 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng* (TT) hoặc bằng *dung dịch kali hydroxyd* (TT) 4,5 %.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung môi pha mẫu: *Acetonitril - nước* (1 : 1).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với 75 mg clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *acetonitril* (TT) để hòa tan, pha loãng và vừa đủ thể tích bằng *nước*, trộn đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 15 mg clarithromycin chuẩn dùng để định tính pic trong 5 ml *acetonitril* (TT). Thêm *nước* vừa đủ 10 ml, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 - 32	75 → 40	25 → 60
32 - 34	40	60
34 - 36	40 → 75	60 → 25
36 - 42	75	25

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Thời gian lưu tương đối so với clarithromycin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất I khoảng 0,38; tạp chất A