

Tính hàm lượng $C_{23}H_{32}O_6$ trong dung dịch thuốc tiêm dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{32}O_6$ của hydrocortison acetat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống viêm steroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg/ml, 50 mg/ml.

HYDROXYPROPYLCELULOSE

Hydroxypropylcellulose là cellulose được O-2-hydroxypropyl hóa một phần. Chứa từ 53,4% đến 80,5% nhóm hydroxypropoxy, tính theo chế phẩm đã làm khô. Có thể chứa các chất chống đóng bánh như silica (silic dioxyd SiO_2).

Tính chất

Hạt hay bột màu trắng hay trắng ngà, hơi hút ẩm. Tan trong nước lạnh, ethanol 96 % và propylen glycol tạo dung dịch keo. Thực tế không tan trong nước nóng.

Định tính

A. Hòa tan 1 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Trải 1 ml dung dịch thu được lên mặt kính. Sau khi bốc hơi nước, một lớp phim mỏng được tạo thành trên mặt kính.

B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của hydroxypropylcellulose chuẩn, bỏ qua pic ở 1719 cm^{-1} .

C. Phân tán đều 1,0 g chế phẩm trong 100 ml nước sôi, khuấy hỗn hợp bằng máy khuấy từ có thanh khuấy dài 25 mm. Thêm 50 ml dung dịch thu được vào 50 ml nước trong cốc thủy tinh. Đặt nhiệt kế vào trong dung dịch. Khuấy dung dịch bằng máy khuấy từ có gia nhiệt, đun nóng với tốc độ 2 - 5 °C/min. Ở nhiệt độ trên 40 °C, dung dịch trở nên đục hoặc hình thành kết tủa bông. Dung dịch trong trở lại khi làm lạnh.

pH

Phân tán đều 1,0 g chế phẩm trong 100 ml nước không có carbon dioxyd (TT) sôi, khuấy hỗn hợp bằng máy khuấy từ. pH của dung dịch thu được phải từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ nhớt

75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3).

Vừa khuấy vừa cho một lượng chế phẩm tương đương với 6,00 g chế phẩm đã được làm khô vào 150 g nước đã được làm nóng đến 90 °C. Khuấy bằng máy khuấy

chân vịt trong 10 min, làm lạnh trong nước đá và tiếp tục khuấy trong 40 min để hòa tan hoàn toàn. Điều chỉnh khối lượng đến 300 g, ly tâm dung dịch để đuổi hết khí. Điều chỉnh nhiệt độ dung dịch khoảng $(20 \pm 0,1)^\circ\text{C}$. Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 20 °C với tốc độ trượt là 10 s^{-1} .

Với chế phẩm có độ nhớt thấp, dùng lượng chế phẩm đủ để chuẩn bị dung dịch có nồng độ qui định trên nhãn.

Silica

Không được quá 0,6 %.

Nếu trên nhãn ghi có thêm silica và nếu lượng cần được tìm thấy trong phép thử Tro sulfat lớn hơn 0,2 %, làm ẩm lượng cần thu được ở phép thử Tro sulfat bằng nước và thêm từ từ 5 ml acid hydrofluoric (TT). Bốc hơi đến khô ở nhiệt độ 95 °C đến 105 °C, tiến hành cẩn thận để tránh mất mẫu. Làm lạnh và tráng thành chén platin bằng 5 ml acid hydrofluoric (TT). Thêm 0,5 ml acid sulfuric (TT) và bốc hơi đến khô. Nâng dần nhiệt độ đến khi bay hơi toàn bộ acid và nung ở $1000 \pm 25^\circ\text{C}$. Để nguội trong bình hút ẩm và cân. Lượng silica trong chế phẩm được tính bằng chênh lệch khối lượng của cần thu được trong mục Tro sulfat và khối lượng cần cuối cùng thu được.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, 4 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,8 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm và chén platin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa 1,0 ml methylcyclohexan (TT) trong 10 ml o-xylen (TT), pha loãng vừa đủ 50,0 ml bằng o-xylen (TT).

Dung dịch thử: Cân 30,0 mg chế phẩm đã được làm khô và 60 mg acid adipic (TT) vào lọ phản ứng 5,0 ml. Thêm 2,00 ml dung dịch chuẩn nội và 1,0 ml dung dịch acid hydriodic (TT). Đậy kín bằng nắp kiểu septum chịu áp suất và cân chính xác khối lượng lọ phản ứng (khối lượng trước khi đun). Đặt lọ phản ứng vào trong lò hoặc dụng cụ làm nóng phù hợp có thể duy trì nhiệt độ bên trong ở $115 \pm 2^\circ\text{C}$ trong 70 min và khuấy liên tục. Để nguội lọ phản ứng và cân lại (khối lượng sau khi đun). Nếu chênh lệch khối lượng trước và sau khi đun quá 10 mg, thì làm lại một dung dịch thử mới. Để tách lớp, dùng bơm tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ và lấy một thể tích lớp trên vừa đủ làm dung dịch thử.

Dung dịch chuẩn: Lấy 60 mg acid adipic (TT) và 2,0 ml dung dịch chuẩn nội vào lọ phản ứng 5,0 ml. Thêm 1,0 ml acid hydriodic (TT), đậy kín bằng nắp kiểu septum chịu áp suất và cân chính xác khối lượng lọ phản ứng. Tiêm 25 µl

isopropyl iodid (TT) qua nắp lọ và cân chính xác lại lọ phân ứng. Trộn đều. Sau khi tách pha, dùng bơm tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ và lấy một thể tích lớp trên vừa đủ làm dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (30 m × 0,53 mm), được phủ pha tinh *poly(dimethyl)siloxan (TT)* (3 μm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký (TT)*.

Tốc độ dòng: 7 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 50.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 3	40
	3 - 9	40 → 100
	9 - 12	100 → 250
	12 - 15	250
Buồng tiêm		180
Detector		280

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 μl.

Thời gian lưu tương đối so với methylcyclohexan (thời gian lưu khoảng 8 min): Isopropyl iodid khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic isopropyl iodid và pic methylcyclohexan ít nhất là 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của hệ số đáp ứng pic chính trong 6 lần tiêm không được quá 2,0 %.

Hệ số đáp ứng pic (R) được tính theo công thức sau:

$$\frac{A_1 \times W_1 \times C}{A_1 \times 100}$$

Trong đó:

A₁: Diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn;

A₂: Diện tích pic isopropyl iodid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn;

W₁: Khối lượng của *isopropyl iodid (TT)* trong dung dịch chuẩn, mg;

C: Hàm lượng phần trăm của *isopropyl iodid (TT)*.

Hàm lượng phần trăm (kl/kl) của nhóm hydroxypropoxy được tính theo công thức sau:

$$\frac{1,15 \times A_4 \times R \times M_1 \times 100}{A_3 \times W_2 \times M_2}$$

Trong đó:

A₃: Diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử;

A₄: Diện tích pic isopropyl iodid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử;

R: Hệ số đáp ứng pic;

M₁: Khối lượng phân tử của nhóm hydroxypropoxy (75,1);

M₂: Khối lượng phân tử của isopropyl iodid (170,0);

W₂: Khối lượng mẫu thử (đã được làm khô) trong dung dịch thử, mg;

1,15: Hệ số chuyển đổi.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Nhãn

Trên nhãn qui định độ nhớt tính theo milipascal giây (mPa·s) của dung dịch 2 % (kl/kl).

Đối với chế phẩm có độ nhớt thấp phải qui định nồng độ dung dịch được dùng để xác định độ nhớt tính theo mPa·s. Nếu cần, nhãn phải ghi sản phẩm chứa silica.

Loại thuốc

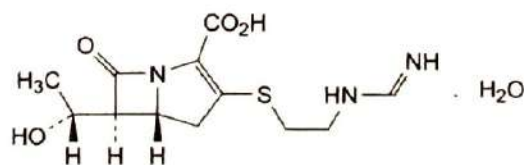
Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính về Độ nhớt và Mức độ thể nhóm hydroxypropoxy (xem Định lượng) có thể liên quan đến việc sử dụng hydroxypropylcellulose làm tá dược dính, chất làm tăng độ nhớt hoặc bao phim và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

Các đặc tính về Độ nhớt, Mức độ thể nhóm hydroxypropoxy, Phân bố kích thước hạt, Độ trơn chảy có thể liên quan đến việc sử dụng hydroxypropylcellulose làm tá dược cho viên nén giải phóng kéo dài và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

IMIPENEM MONOHYDRAT



C₁₂H₁₇N₃O₄S.H₂O

P.t.l: 317,4

Imipenem là acid (5*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-3-[[2-[(iminomethyl)amino]ethyl]sulphonyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic monohydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₂H₁₇N₃O₄S, tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men hoặc bằng những phương pháp khác.

Tính chất

Bột màu trắng, gần như trắng hay vàng nhạt, hơi hút ẩm. Khó tan trong nước và trong methanol.

Định tính

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