

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 x 0,53 mm), được phủ pha tĩnh 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:

A<sub>1</sub>: Diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn;

A<sub>2</sub>: Diện tích pic isopropyl iodid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn;

W<sub>1</sub>: 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:

A<sub>3</sub>: Diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử;

A<sub>4</sub>: Diện tích pic isopropyl iodid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử;

R: Hệ số đáp ứng pic;

M<sub>1</sub>: Khối lượng phân tử của nhóm hydroxypropoxy (75,1);

M<sub>2</sub>: Khối lượng phân tử của isopropyl iodid (170,0);

W<sub>2</sub>: 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**

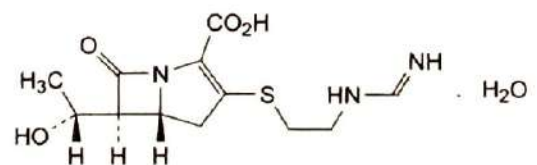
Tá dược.

**CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU**

Các đặc tính về Độ nhớt và Mức độ thế 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 thế 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**



C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S.H<sub>2</sub>O

P.t.l: 317,4

Imipenem là acid (5R,6S)-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 % C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, 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.



**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT<sub>3</sub>)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Dung dịch không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu số 6 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

**Góc quay cực riêng**

Từ +90° đến +95°, tính theo chế phẩm khan, đo ở 25 °C (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT<sub>3</sub>)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi đo.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

*Dung dịch đệm A:* Hòa tan 0,32 g *natri dihydrophosphat khan (TT)* và 1,04 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 900 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*. Điều chỉnh đến pH 7,3 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.

*Dung dịch đệm B:* Hòa tan 0,11 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 900 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

*Hỗn hợp dung môi:* Acetonitril - *dung dịch đệm B* (0,7 : 99,3).

*Pha động A:* Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - *dung dịch đệm A* (0,7 : 99,3).

*Pha động B:* Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - *dung dịch đệm A* (25 : 75).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 25,0 mg imipenem chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 8 ml hỗn hợp *dung dịch acid sulfuric loãng - nước* (1 : 200). Sau 5 min, thêm 10 mg *natri carbonat (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Nhiệt độ buồng tiêm: 5 °C.

*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 - 9	100	0
9 - 24	100 → 68	0 → 32
24 - 24,5	68 → 50	32 → 50
24,5 - 29	50	50

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các epimer của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với imipenem (thời gian lưu khoảng 8 min): Epimer I của tạp chất B khoảng 0,33; epimer II của tạp chất B khoảng 0,35; tạp chất A khoảng 0,8. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (H<sub>p</sub>/H<sub>v</sub>) ít nhất là 2,0; trong đó H<sub>p</sub> là chiều cao đỉnh pic epimer I của tạp chất B so với đường nền và H<sub>v</sub> là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic epimer I của tạp chất B khỏi pic epimer II của tạp chất B.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của imipenem trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 2,4.

*Giới hạn:*

Tạp chất A: Không được lớn hơn 1,0 %.

Tạp chất B (đối với mỗi epimer): Không được lớn hơn 0,3 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được lớn hơn 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được lớn hơn 1,5 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.

*Ghi chú:*

Tạp chất A: Acid (5*R*,6*S*)-3-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0] hept-2-en-2-carboxylic (thienamycin).

Tạp chất B: Acid (2*R*,4*RS*)-2-[(1*S*,2*R*)-1-carboxy-2-hydroxypropyl]-4-[[2-[(iminomethyl)amino]ethyl]sulfanyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-carboxylic (acid imipenemoic).

**Nước**

Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm. Dùng thuốc thử Karl Fischer có imidazol thay thế cho pyridin và dùng cốc chuẩn độ sạch cho mỗi lần chuẩn độ.

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 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**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký, pha động, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

*Cách tiến hành:*

Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng imipenem, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S, dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S của imipenem chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

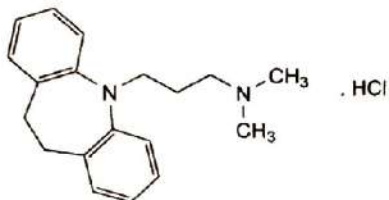
**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm carbapenem.

**Chế phẩm**

Thuốc tiêm.

**IMIPRAMIN HYDROCLORID**



C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>.HCl

P.t.l: 316,9

Imipramin hydroclorid là 3-(10,11-dihydro-5H-dibezo[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hay hơi vàng.

Đễ tan trong nước và trong ethanol 96 %.

**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 imipramin hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): Từ 170 °C đến 174 °C.

C. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 2 ml acid nitric (TT), màu xanh lam đậm xuất hiện.

D. Khoảng 20 mg chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

*Dung dịch S:* Hòa tan nhanh 3,0 g chế phẩm trong 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) bằng cách lắc và khuấy bằng đũa thủy tinh, pha loãng thành 30 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Sau khi pha xong lập tức pha loãng dung dịch S với cùng thể tích nước. Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn màu mẫu VN<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Dung dịch S có pH từ 3,6 đến 5,0 (Phụ lục 6.2). Đo ngay sau khi pha.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - dung dịch dikali hydrophosphat 0,52 % đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (40 : 60).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 5,0 mg imipramin dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml bằng cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của imipramin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1). Độ phân giải giữa pic tạp chất B với pic imipramin ít nhất là 5,0.

Thời gian lưu tương đối so với imipramin (thời gian lưu khoảng 7 min) của tạp chất B khoảng 0,7.

*Giới hạn:*

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

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic imipramin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic imipramin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).