

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, C₁₂H₁₇N₃O₄S, dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng C₁₂H₁₇N₃O₄S 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.

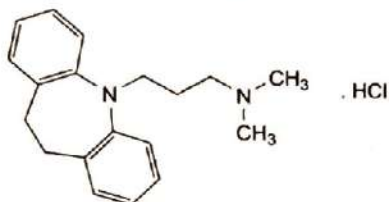
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm carbapenem.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

IMIPRAMIN HYDROCLORID



C₁₉H₂₄N₂.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 hydrclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₁₉H₂₄N₂.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 VN₆ (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) - 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 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic imipramin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N-methylpropan-1-amin (desipramin).

Tạp chất B: 3-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amin (depramin).

Tạp chất C: 10-[3-(dimethylamino)propyl]acridin-9(10H)-on.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD).

Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích đã tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương ứng với 31,69 mg C₁₉H₂₄N₂.HCl.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

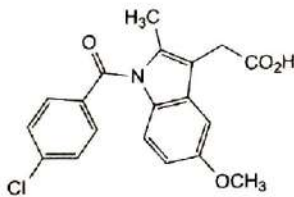
Loại thuốc

Ức chế tái thu hồi monoamin, chống trầm cảm 3 vòng.

Chế phẩm

Viên nén.

INDOMETHACIN



C₁₉H₁₆ClNO₄

P.t.l: 357,8

Indomethacin là acid [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl] acetic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₁₉H₁₆ClNO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng đến vàng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của indomethacin chuẩn. Tiến hành đo mẫu thử và mẫu chuẩn trong trạng thái rắn không kết tinh lại.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,0025 % trong hỗn hợp dung dịch acid hydrochloric 1 M - methanol (1 : 9), được đo trong khoảng bước sóng từ 300 nm đến 350 nm, cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 318 nm. A (1 %, 1 cm) ở cực đại từ 170 đến 190.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT), đun nóng nhẹ nếu cần. Lấy 0,1 ml dung dịch này, thêm 2 ml dung dịch hỗn hợp mới pha gồm 1 thể tích dung dịch hydroxylamin hydroclorid (TT) 25 % và 3 thể tích dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 1 ml dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT), lắc đều, xuất hiện màu hồng tím.

D. Lấy 0,5 ml dung dịch được pha như mục C, thêm 0,5 ml dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd (TT₂), tủa tạo thành nhưng tan khi lắc. Đun nóng trên cách thủy, xuất hiện màu xanh chàm. Tiếp tục đun 5 min và làm lạnh trong nước đá 2 min, xuất hiện tủa và màu chuyển sang xanh xám nhạt. Thêm 3 ml ethanol 96 % (TT) thu được dung dịch trong và có màu hồng tím.

E. Điểm chảy: 158 °C đến 162 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch chứa 5 g/L acid formic khan (TT) trong nước.

Pha động B: Dung dịch chứa 5 g/L acid formic khan (TT) trong acetonitril (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (50 : 50).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chuẩn của indomethacin (tạp chất I và chất J) trong hỗn hợp dung môi (nồng độ khoảng 0,002 mg/ml).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 2,1 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped ethylen-bridged phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (hybrid material) (1,7 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 0,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 1,4 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau: