

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 tĩnh 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.

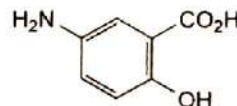
Loại thuốc

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

hồng nhạt. Rất khó tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %. Tan trong các dung dịch kiềm loãng hoặc dung dịch acid hydrochloric loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

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

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 200,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 210 nm đến 250 nm, dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 230 nm và độ hấp thụ riêng tại bước sóng cực đại phải từ 430 đến 450.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - methanol - methyl isobutyl keton (10 : 40 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp gồm acid acetic băng - nước (1 : 1) và pha loãng thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg mesalazin chuẩn trong 5 ml hỗn hợp gồm acid acetic băng - nước (1 : 1) và pha loãng thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Duy trì các dung dịch ở 40 °C trong quá trình chuẩn bị mẫu và khi đo.

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2). Đo ngay độ hấp thụ của dung dịch ở 440 nm và 650 nm. Độ hấp thụ không được lớn hơn 0,15 ở 440 nm và 0,10 ở 650 nm.

Các chất khử

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thêm 0,2 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) và 0,25 ml dung dịch iod 0,01 M (TT). Để yên 2 min, dung dịch phải có màu xanh lam hoặc màu nâu tím.

Tạp chất A và C

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

Pha động A: Hòa tan 1,0 g acid phosphoric (TT) và 2,2 g acid perchloric (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Pha động B: Hòa tan 1,0 g acid phosphoric (TT) và 1,7 g acid perchloric (TT) trong acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của mesalazin trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của mesalazin trong pha động A và pha loãng thành 250,0 ml bằng pha động A. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động A. Trộn đều 5,0 ml dung dịch thu được với 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

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* (3 µm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 - 8	100	0
8 - 25	100 → 40	0 → 60

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với mesalazin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,9. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của mesalazin ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (200 phần triệu).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 4 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (200 phần triệu).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-Aminophenol.

Tạp chất C: 2-Aminophenol.

Tạp chất K

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol (TT) - dung dịch đệm pH 8,0 (15 : 85).

Dung dịch đệm pH 8,0: Dung dịch chứa 1,41 g/L kali dihydrophosphat (TT) và 0,47 g/L dinatri hydrophosphat dihydrat (TT) được điều chỉnh đến pH 8,0 bằng dung dịch natri hydroxyd (TT) 4,2 %.

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 27,8 mg anilin hydroclorid (TT) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 0,20 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 0,20 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tạp chất K.

Thời gian lưu của tạp chất K khoảng 15 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic chính.

Giới hạn:

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (10 phần triệu).

Ghi chú:

Tạp chất K: Anilin.

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: Hòa tan 6,9 g natri dihydrophosphat monohydrat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,2 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động B: Acetonitril - pha động A (40 : 60).

Dung dịch thử: Siêu âm để hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg mesalazin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất F, J và P) trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M

(TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg acid 4-aminosalicylic (TT) (tạp chất E), 5 mg acid 2,5-dihydroxybenzoic (TT) (tạp chất G), 15 mg acid salicylic (TT) (tạp chất H), 5 mg acid 2-clorobenzoic (TT) (tạp chất L), 5 mg acid 2-cloro-5-nitrobenzoic (TT) (tạp chất M), 10 mg acid sulfanilic (TT) (tạp chất O), 5 mg acid 3-nitrosalicylic (TT) (tạp chất R) trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 3,0 mg acid 2-clorobenzoic (TT) (tạp chất L) trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl amorphous organosilica polymer dùng cho phương pháp sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 - 8	100	0
8 - 20	100 → 85	0 → 15
20 - 40	85 → 25	15 → 75
40 - 60	25 → 0	75 → 100

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo mesalazin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất F, J và P. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất E, G, H, L, M, O và R.

Thời gian lưu tương đối so với mesalazin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất O khoảng 0,5; tạp chất J khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 1,36; tạp chất G khoảng 1,44; tạp chất P khoảng 1,5; tạp chất L khoảng 2,0; tạp chất M khoảng 3,3; tạp chất H khoảng 3,5; tạp chất R khoảng 5,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3,0; 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 đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic mesalazin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic tạp chất L.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất E là 1,3; tạp chất G là 1,4; tạp chất H là 1,4; tạp chất J là 2,0; tạp chất L là 4,5; tạp chất M là 1,7; tạp chất O là 0,6; tạp chất P là 0,6; tạp chất R là 1,3.

Giới hạn:

Tạp chất H: Diện tích pic tạp chất H đã hiệu chỉnh 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 F, J, O, P: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tạp chất E, G, L, M, R: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

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 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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 B: 3-Aminophenol.

Tạp chất D: Acid 3-aminobenzoic.

Tạp chất E: Acid 4-amino-2-hydroxybenzoic (Acid 4-aminosalicylic).

Tạp chất F: Acid 3-amino-2-hydroxybenzoic (Acid 3-aminosalicylic).

Tạp chất G: Acid 2,5-dihydroxybenzoic.

Tạp chất H: Acid 2-hydroxybenzoic (Acid salicylic).

Tạp chất I: Acid 2-hydroxy-5-(phenyldiazenyl)benzoic (Acid phenylazosalicylic).

Tạp chất J: Acid 3,5-diamino-2-hydroxybenzoic (Acid 3,5-diaminosalicylic).

Tạp chất L: Acid 2-clorobenzoic.

Tạp chất M: Acid 2-cloro-5-nitrobenzoic.

Tạp chất N: Acid 2-hydroxy-5-nitrobenzoic (Acid 5-nitrosalicylic).

Tạp chất O: Acid 4-aminobenzensulfonic (Acid sulfanilic).

Tạp chất P: Acid 5-amino-2-hydroxy-3-(4-sulfophenyl)benzoic (Acid 3-(4-sulfophenyl)-5-aminosalicylic).

Tạp chất Q: Acid 2-cloro-3-nitrobenzoic.

Tạp chất R: Acid 2-hydroxy-3-nitrobenzoic (Acid 3-nitrosalicylic).

Tạp chất S: Acid 2-hydroxy-5-[(2-carboxy-4-aminophenyl)amino]benzoic.

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong 50 ml acid formic khan (TT). Thêm 100 ml nước và 5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,005 M (TT). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,005 M (TT) tương đương với 0,1773 mg Cl.

Sulfat

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml nước cất trong 1 min và lọc. Dùng 15 ml dịch lọc để thử.

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 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước sôi, làm nguội nhanh về nhiệt độ phòng và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 15,31 mg C₇H₇NO₃.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

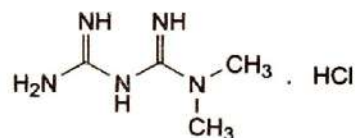
Loại thuốc

Thuốc điều trị viêm loét đại trực tràng.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

METFORMIN HYDROCLORID



C₄H₁₁N₅.HCl

P.t.l: 165,6

Metformin hydroclorid là 1,1-dimethylbiguanid hydroclorid phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₄H₁₁N₅.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể màu trắng hoặc gần như trắng, dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong aceton và methylen clorid.

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 metformin hydroclorid chuẩn.