

Clorid

Không được quá 0,033 % (Phụ lục 9.4.5).

Thêm 35 ml nước và 10 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) vào 5 ml dung dịch S. Lắc với 1,1-dimethylethyl methyl ether (TT) 3 lần, mỗi lần 25 ml. Bỏ lớp phía trên, đun trên cách thủy lớp nước để loại hoàn toàn dung môi hữu cơ. Dùng 15 ml lớp nước thu được để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,50 g; chân không; 100 °C; 4 h).

Định lượng

Natri: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 30 ml nước. Dùng 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) làm chỉ thị, chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) đến khi màu của dung dịch chuyển sang đỏ. Đun sôi nhẹ 2 min, để nguội, nếu cần thì tiếp tục chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) đến màu đỏ như cũ.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 2,299 mg Na.

Thiopental: Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) rồi chiết với cloroform (TT) 4 lần, mỗi lần 10 ml. Gộp các dịch chiết cloroform lại, lọc và làm bay hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Hòa tan cân trong 30 ml dimethylformamid (TT) đã được trung hòa trước, thêm 0,1 ml dung dịch xanh thymol 0,2 % trong methanol (TT). Chuẩn độ ngay bằng dung dịch lithi methoxyd 0,1 M (CĐ) đến khi dung dịch chuyển sang màu xanh lam, tránh để dung dịch tiếp xúc với carbon dioxyd của không khí trong suốt quá trình định lượng.

1 ml dung dịch lithi methoxyd 0,1 M (CĐ) tương đương với 24,23 mg C₁₁H₁₈N₂O₂S.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

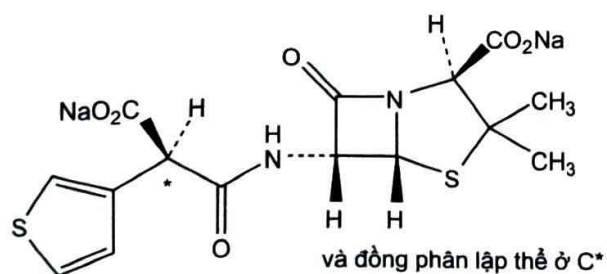
Loại thuốc

Gây mê.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

TICARCILIN NATRI



và đồng phân lập thể ở C*

C₁₅H₁₄N₂Na₂O₆S₂

P.t.l: 428,4

Ticarcilin natri là dinatri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2RS)*-2-carboxylato-2-(thiophen-3-yl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, phải chứa từ 89,0 % đến 102,0 % C₁₅H₁₄N₂Na₂O₆S₂, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D, E.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của ticarcilin mononatri chuẩn.

Chuẩn bị mẫu thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 1 ml nước, thêm 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT), lắc và để yên trong nước đá trong 10 min. Lọc lấy tủa và rửa tủa với 2 ml nước. Hòa tan tủa trong hỗn hợp nước - acetone (1 : 9). Bốc hơi dung môi đến gần khô, sấy cân ở 60 °C trong 30 min.

Chuẩn bị mẫu chuẩn: Dùng ticarcilin mononatri chuẩn và xử lý tương tự mẫu thử.

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

Bản mỏng: Bản mỏng silica gel silan hóa.

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % (10 : 90), được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg carbenicilin natri chuẩn và 25 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô trong luồng không khí nóng và đặt vào bình bão hòa hơi iod. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt.

C. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm dài khoảng 15 cm và đường kính khoảng 15 mm. Làm ẩm với 0,05 ml nước và thêm 2 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT). Lắc tròn ống nghiệm để trộn đều, dung dịch có màu nâu. Đặt ống nghiệm vào trong cách thủy 1 min, xuất hiện màu nâu đỏ thẫm.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của ion natri (Phụ lục 8.1).

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu đối chiếu V₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +172° đến +187°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và 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 amoni phosphat 0,13 % được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Pha động A - methanol (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg decarboxy-ticarcilin chuẩn (tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với pha động A. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 50 ml với pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 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 - 30	100 → 30	0 → 70
30 - 40	30	70

Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính (đồng phân không đối quang) không nhỏ hơn 2,0. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4 %); Diện tích của bất kỳ pic phụ khác (trừ hai pic chính và pic của tạp chất A) không được lớn hơn 1,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,5 %).

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,150 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,05 IU/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 tiến hành phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch amoni phosphat 0,13 % đã điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 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:

Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính không nhỏ hơn 2,5. Tiêm dung dịch chuẩn 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích 2 pic ticarcilin không được lớn hơn 1,0 %. Tiêm xen kẽ dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm của ticarcilin natri theo tổng diện tích của 2 pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₅H₁₄NNa₂O₆S₂ của ticarcilin mononatri chuẩn, nhân hàm lượng của ticarcilin mononatri với 1,054.

Bảo quản

Bao bì kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Nếu nguyên liệu vô khuẩn: Đựng trong bao bì kín, vô khuẩn, tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Viên nén.