https://nhathuocngocanh.com/

2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylic.

Tạp chất T: Acid (2Ξ,4*S*)-2-[(Ξ)-carboxy[(2*R*)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido] methyl]-3-[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylic.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn đều 24 ml dung dịch *tetrabutylamoni hydroxyd (TT)* 8 %, 200 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*, 200 ml dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 3,12 % và 576 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).*

Pha động B: Trộn đều 24 ml dung dịch *tetrabutylamoni hydroxyd (TT)* 8 %, 126 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*, 200 ml dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 3,12 % và 650 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).*

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - dung dịch natri dihydrophosphat 3,12 % (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg piperacilin chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg tạp chất N chuẩn của piperacilin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Lấy 5 ml dung dịch đối chiếu (2), thêm 0,1 ml dung dịch đối chiếu (3) và pha loãng thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* dùng cho sắc ký (3,5 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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3,5	100	0
3,5 - 4	100 → 92	0 → 8
4 - 14	92 → 86	8 → 14
14 - 15	86 → 0	14 → 100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (4).

Thời gian lưu tương đối so với piperacilin (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất N khoảng 0,96.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tạp chất N và pic piperacilin không nhỏ hơn 1,5.

Tính hàm lượng piperacilin natri, $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của piperacilin chuẩn, với hệ số hiệu chỉnh từ piperacilin sang piperacilin natri là 1,042.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM PIPERACILIN VÀ TAZOBACTAM

Bột pha tiêm piperacilin và tazobactam là bột vô khuẩn của piperacilin natri và tazobactam natri, có thể có thêm chất đệm và chất ổn định thích hợp. Hỗn hợp được đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với "nước vô khuẩn để tiêm" ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng piperacilin, $C_{23}H_{27}N_5O_7S$, trong chế phẩm phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng tazobactam, $C_{10}H_{12}N_4O_5S$, trong chế phẩm phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tỷ lệ của piperacilin và tazobactam trong chế phẩm là 8 : 1.

Định tính

Trong phần Định lượng, thời gian lưu của các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

https://nhathuocngocanh.com/

pH

Từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Hoàn nguyên chế phẩm bằng nước vô khuẩn để tiêm đi kèm để tạo thành dung dịch chứa 4,0 % piperacilin, tiến hành đo pH ngay sau khi hoàn nguyên.

Tạp chất liên quan

Áp dụng quy trình phân tích này khi hồ sơ tạp chất của chế phẩm chứa tạp chất 4, 5 và 6 của piperacilin. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Hỗn hợp dung môi A: *Acetonitril - nước* (25 : 75).

Pha động: Trộn đều 75 thể tích của dung dịch chứa *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* 0,5 g/L và *kali dihydrophosphat (TT)* 1 g/L với 25 thể tích *acetonitril*, điều chỉnh đến pH 3,8 bằng *dung dịch amoniac loãng (TT)*.

Chú ý: Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và bảo quản ở 2 °C đến 8 °C.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm thích hợp trong pha động để thu được dung dịch chứa 0,2 mg/ml piperacilin và 25 µg/ml tazobactam.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,5 mg/ml tazobactam chuẩn trong hỗn hợp dung môi A.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 1,0 mg/ml piperacilin chuẩn trong *acetonitril - hỗn hợp dung môi A* (4 : 96). Chú ý: Hòa tan piperacilin chuẩn trong *acetonitril (TT)* trước (thể tích acetonitril khoảng 4 % thể tích cuối cùng) sau đó pha loãng bằng hỗn hợp dung môi A.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 6 µg/ml tạp chất A chuẩn của tazobactam và 25 µg/ml tazobactam chuẩn trong hỗn hợp dung môi A.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) và (2) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,2 mg/ml piperacilin chuẩn và 25 µg/ml tazobactam chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi các hạt *silica gel được gắn với nhóm phenyl* (3 µm).

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

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 5 °C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic tazobactam không nhỏ hơn 3,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), hệ số đối xứng của pic piperacilin và pic tazobactam không lớn hơn 1,8; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic piperacilin và pic tazobactam thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1.

Hàm lượng (%) của các tạp chất khác được tính theo công thức sau:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times P \times 0{,}001\ (mg/\mu g) \times (1/F) \times 100$$

Trong đó:

r_u: là diện tích pic từng tạp chất trong dung dịch thử.

r_s: là diện tích pic của piperacilin trong dung dịch đối chiếu (4).

C_s: là nồng độ của piperacilin chuẩn trong dung dịch đối chiếu (4) (mg/ml).

C_u: là nồng độ theo nhãn của piperacilin trong dung dịch thử (mg/ml).

P: là hoạt độ của piperacilin chuẩn (µg/mg).

F: là hệ số đáp ứng tương đối được trình bày trong Bảng 1.

Giới hạn: Xem Bảng 1.

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Tạp chất A của tazobactam	0,12	0,75	1,0
Tazobactam	0,25	—	—
Tạp chất 4 của piperacilin	0,31	1,0	1,0
Acid piperacilin peniloic*	0,36	1,0	1,0
Acid piperacilin peniciloic*	0,51	0,56	5,0
Acid acetylated peniciloic của piperacilin	0,55	1,0	1,0
Tạp chất 5 của piperacilin	0,62	1,0	1,0
Tạp chất 6 của piperacilin	0,67	1,0	1,0
Piperacilin	1,0	—	—
Tạp đơn khác	—	1,0	1,0
Tổng các tạp chất (trừ acid piperacilin peniciloic)	—	—	5,0

Ghi chú:

Tạp chất A của tazobactam: Acid (2S,3S)-2-amino-3-methyl-3-sulfino-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)butyric.

Tạp chất 4, 5 và 6 của piperacilin: Chưa xác định được cấu trúc.

Acid piperacilin peniloic: Acid (4*S*)-2-{[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]methyl}-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic.

Acid piperacilin peniciloic: Acid (2*R*,4*S*)-2-{(1*R*)-carboxy[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]methyl}-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic.

* Hợp chất này có hai epimer thường cùng rửa giải nhưng có thể bị tách ra do những thay đổi nhỏ trong điều kiện sắc ký.

Acid acetylated peniciloic của piperacilin: Acid (2*R*,4*S*)-3-acetyl-2-{(1*R*)-carboxy[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]methyl}-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic.

Nước

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,08 EU/mg (1 mg chứa 0,89 mg piperacilin và 0,11 mg tazobactam) (Phụ lục 13.2).

https://nhathuocngocanh.com/

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Pha loãng 80 ml dung dịch *tetrabutylamoni hydroxyd (TT)* 40,0 % thành 100 ml bằng *nước*.

Pha động: *Methanol* - nước - *dung dịch natri dihydrophosphat khan 2,4 % - dung dịch A* (510 : 432 : 50 : 8). Điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Chú ý: Để lạnh các dung dịch ngay sau khi pha và trong quá trình phân tích, tiêm mẫu ở 2 °C đến 8 °C, phân tích mẫu trong vòng 24 h sau khi pha.

Dung dịch thử: Cân bột thuốc trong 10 lọ, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong một lọ, trộn đều. Hòa tan một lượng chế phẩm thích hợp trong pha động để thu được dung dịch chứa 1 mg/ml piperacilin và 0,125 mg/ml tazobactam.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 1 mg/ml piperacilin chuẩn và 0,125 mg/ml tazobactam chuẩn trong 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 230 nm.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 2 °C đến 8 °C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với piperacilin của tazobactam là 0,36.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic piperacilin và pic tazobactam không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic piperacilin và pic tazobactam thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của piperacilin, $C_{23}H_{27}N_5O_7S$, và tazobactam, $C_{10}H_{12}N_4O_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{23}H_{27}N_5O_7S$ trong piperacilin chuẩn; hàm lượng của $C_{10}H_{12}N_4O_5S$ trong tazobactam chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng. Sử dụng thuốc ngay sau khi hoàn nguyên.

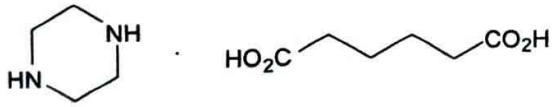
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin và chất ức chế beta-lactamase.

Hàm lượng thường dùng

Piperacilin và tazobactam (4 g/0,5 g).

PIPERAZIN ADIPAT



$C_4H_{10}N_2.C_6H_{10}O_4$ P.t.l: 232,3

Piperazin adipat phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_4H_{10}N_2.C_6H_{10}O_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, chảy ở khoảng 250 °C kèm theo phân hủy. Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

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 piperazin adipat chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, sau khi phun các dung dịch ninhydrin, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương tự về màu sắc, vị trí, kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

C. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 5 ml *acid hydrocloric (TT)* và chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml *ether (TT)*. Gộp dịch chiết và bốc hơi cho tới khô. Rửa cắn với 5 ml nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) của cắn từ 150 °C đến 154 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không đậm màu hơn màu mẫu N_8 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - aceton* (20 : 80) vừa mới pha.

Dung môi hòa tan: *Ethanol - amoniac đậm đặc* (2 : 3).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 6 ml *amoniac đậm đặc (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *ethanol (TT)*.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g piperazin adipat chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg *ethylendiamin (TT)* trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 25 mg *triethylendiamin (TT)* trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 12,5 mg *triethylendiamin (TT)* trong 5,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 50 ml bằng dung môi hòa tan.

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi