

tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của trans-phytomenadion, cis-phytomenadion, trans-epoxyphytomenadion trong phytomenadion chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tương tự vitamin K.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN PHYTOMENADION

Là viên nén nhai hay ngậm chứa phytomenadion.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng phytomenadion, $C_{31}H_{46}O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg phytomenadion với 50 ml *ethanol* (TT), khoảng 1 h, để lắng. Lấy 5 ml dịch trong cho vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch A trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phải có cực đại ở bước sóng 328 nm và cực tiểu ở bước sóng 292 nm.

Tiếp tục pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch A với lượng *ethanol* (TT) vừa đủ để được dung dịch phytomenadion 0,001 %. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phải có cực đại ở các bước sóng 245 nm, 249 nm, 263 nm và 271 nm, cực tiểu ở các bước sóng 256 nm và 266 nm.

Độ rã

Yêu cầu về độ rã không áp dụng cho viên nén phytomenadion.

Menadion

Không được quá 1,0 %

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methanol - ether - cyclohexan (1 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 50 mg phytomenadion trong 5 ml *ethanol* (TT) bằng cách lắc siêu âm khoảng 5 min, thêm 15 ml 2,2,4-trimethylpentan (TT), lắc khoảng 1 min, ly tâm và lấy lớp dung dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,0025 % menadion trong 2,2,4-trimethylpentan (TT).

Cách tiến hành: Chấm 50 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc

ký ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất cứ vết phụ nào tương ứng với vết của menadion không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp nước - *ethanol* 96 % (5 : 95).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch phytomenadion chuẩn 0,01 % trong pha động.

Dung dịch thử: Lấy 20 viên, loại bỏ lớp bao (nếu cần), cân tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg phytomenadion, thêm 5 ml *dung dịch amoniac* 0,5 M (TT), lắc siêu âm khoảng 5 min. Thêm 90 ml *ethanol* 96 % (TT), lắc siêu âm khoảng 10 min, lắc cơ học khoảng 10 min và thêm *ethanol* 96 % (TT) vừa đủ 100,0 ml, ly tâm và lấy lớp dung dịch trong ở trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng phytomenadion, $C_{31}H_{46}O_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{31}H_{46}O_2$ của phytomenadion chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

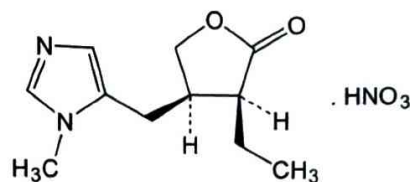
Loại thuốc

Vitamin (nhóm K).

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 5 mg, 10 mg.

PILOCARPIN NITRAT



$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$

P.t.l: 271,3

Pilocarpin nitrat là (3S,4R)-3-ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-dihydrofuran-2(3H)-on nitrat, phải chứa từ

98,5 % đến 101,0 % $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Bị phân hủy dưới ánh sáng.

Đễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 174 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, 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 pilocarpin nitrat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - methylen clorid (1 : 14 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg pilocarpin nitrat chuẩn trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min, để nguội. Phun thuốc thử Dragendorff (TT) lên bản mỏng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

D. Chế phẩm cho phản ứng của nitrat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +80° đến +83° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - acetonitril - dung dịch tetrabutylamino dihydrophosphat 0,679 g/l được điều chỉnh đến pH 7,7 bằng dung dịch amoniac 2 M (55 : 60 : 885).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg pilocarpin nitrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A) trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 0,1 ml amoniac (TT) vào 5 ml dung dịch thử và đun nóng trên cách thủy trong 30 min, để nguội và pha loãng thành 25 ml bằng nước. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng nước. Chủ yếu acid pilocarpic (tạp chất B) được tạo thành.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm) có kích thước lỗ 10 nm và carbon chiếm 19 %.

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pilocarpin.

Thứ tự rửa giải: Tạp chất B, tạp chất C, tạp chất A, pilocarpin.

Thời gian lưu của pilocarpin khoảng 20 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của pilocarpin ít nhất là 1,6.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

Tổng diện tích pic tạp chất A và B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A và B không được lớn hơn 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 hoặc bằng 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %). Bỏ qua pic của ion nitrat với thời gian lưu tương đối so với pilocarpin khoảng 0,3.

Ghi chú:

Tạp chất A: (3R,4R)-3-ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]dihydrofuran-2(3H)-on (isopilocarpin).

Tạp chất B: Acid (2S,3R)-2-ethyl-3-(hydroxymethyl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)butanoic (acid pilocarpic).

Tạp chất C: Acid (2R,3R)-2-ethyl-3-(hydroxymethyl)-4-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)butanoic (acid isopilocarpic).

Clorid

Không được quá 70 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Dùng 15 ml dung dịch S để thử.

Sắt

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Dùng 10 ml dung dịch S để thử. Dùng 5 ml *dung dịch sắt mẫu 1 phần triệu Fe (TT)* và 5 ml nước để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

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 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 27,13 mg $C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HNO_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kích thích hệ cholinergic. Điều trị glôcôm.

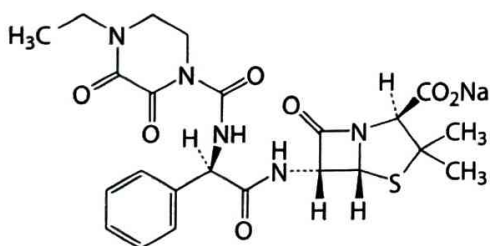
Chế phẩm

Dung dịch nhỏ mắt.

Ghi chú:

Dạng muối pilocarpin hydroclorid có cùng tác dụng và công dụng như pilocarpin nitrat.

PIPERACILIN NATRI



$C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$

P.t.l: 539,5

Piperacilin natri là natri (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-carboxylat, phải chứa từ 95,5 % đến 102,0 % $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$, tính theo chế phẩm khan.
Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Sản xuất

Quá trình sản xuất được đánh giá để xác định khả năng có mặt của *N,N*-dimethylanilin. Khi cần thiết, quy trình sản xuất được thẩm định để chứng minh piperacilin natri đáp ứng yêu cầu của phép thử sau:

N,N-Dimethylanilin (Phụ lục 10.16, phương pháp 1)

Không được quá 20 ppm.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong ethyl acetat.

Định tính

A. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và 5 ml *ethyl acetat (TT)*, khuấy rồi để yên 10 min trong nước đá. Lọc hút chân không qua phễu lọc thủy tinh xốp (cỡ 40). Lấy phần tinh thể, rửa với 5 ml nước và 5 ml *ethyl acetat (TT)*, sấy ở 60 °C trong 60 min. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tinh thể thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của piperacilin chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 430 nm không được quá 0,10 (Phụ lục 4.1).

pH

Dung dịch S phải có pH từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn đều 3 ml dung dịch *tetrabutylamoni hydroxyd (TT)* 32 %, 100 ml dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 2,76 %, 275 ml *methanol (TT)* và 622 ml nước dùng cho sắc ký (TT), điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: Trộn đều 3 ml dung dịch *tetrabutylamoni hydroxyd (TT)* 32 %, 100 ml dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 2,76 %, 615 ml *methanol (TT)* và 282 ml nước dùng cho sắc ký (TT), điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động B.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 6 mg tạp chất I chuẩn của piperacilin trong pha động B và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 6 mg ampicilin khan chuẩn (tạp chất A) trong pha động B và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Lấy 2 ml dung dịch đối chiếu (2), thêm 1 ml dung dịch đối chiếu (3) và pha loãng thành 10 ml bằng pha động B.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 6 mg piperacilin chuẩn dùng để định tính pic (chuẩn piperacilin có chứa các tạp