

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.

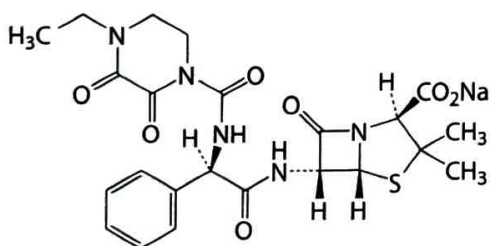
Chế phẩm

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

chất A, B, C, D, E, F, G, I, J, K, L, M, O, P, Q, R, S và T) trong pha động B và pha loãng thành 1 ml bằng pha động B.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 4 °C.

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 - 6	100	0
6 - 55	100 → 71	0 → 29
55 - 73	71 → 10	29 → 90
73 - 85	10	90

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (4) và (5).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo piperacilin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp A, B, C, D, E, F, G, I, J, K, L, M, O, P, Q, R, S và T.

Thời gian lưu tương đối so với piperacilin (thời gian lưu khoảng 54 min): Tạp chất E khoảng 0,05; tạp chất I khoảng 0,12; tạp chất A khoảng 0,14; tạp chất G khoảng 0,30; tạp chất J khoảng 0,36; tạp chất F khoảng 0,57; tạp chất K khoảng 0,60; tạp chất L khoảng 0,65; tạp chất B (isomer 1) khoảng 0,71; tạp chất M khoảng 0,75; tạp chất B (isomer 2) khoảng 0,83; tạp chất C (isomer 1) khoảng 0,87; tạp chất C (isomer 2) khoảng 0,92; tạp chất O khoảng 1,23; tạp chất P khoảng 1,26; tạp chất Q khoảng 1,31; tạp chất R khoảng 1,36; tạp chất S khoảng 1,38; tạp chất T khoảng 1,41; tạp chất D khoảng 1,54.

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 I và pic tạp chất A không nhỏ hơn 1,5.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của piperacilin natri trong dung dịch đối chiếu (1). Nhân diện tích pic của các tạp chất với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 1,3; tạp chất E là 0,4 và tạp chất I là 3,2.

Giới hạn:

Tạp chất G: Không được quá 1,5 %.

Tạp chất B (tổng các isomer), tạp chất D: Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %.

Tạp chất F: Không được quá 0,8 %.

Tạp chất C (tổng các isomer): Không được quá 0,7 %.

Tạp chất S: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất L, T: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,3 %.

Tạp chất A, E, I, J, K, M, O, P, Q, R: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 2,5 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (ampicilin).

Tạp chất B: Acid (2*E*,4*S*)-2-[(*E*)-carboxy[(2*R*)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]methyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của piperacilin).

Tạp chất C: Acid (2*E*,4*S*)-2-[(2*R*)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]methyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của piperacilin).

Tạp chất D: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-[(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-carboxamido]-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (piperacilinylampicilin).

Tạp chất E: 1-ethylpiperazin-2,3-dion.

Tạp chất F: Acid (2*E*,4*S*)-3-acetyl-2-[(*E*)-carboxy[(2*R*)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]methyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (các acid acetylated peniciloic của piperacilin).

Tạp chất G: Acid (*R*)-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)phenylacetic.

Tạp chất H: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilamic).

Tạp chất I: Acid (2*S*)-2-formamido-3-methyl-3-sulfanylbutoic (*N*-formylpenicilamin).

Tạp chất J: Acid [(2*R*)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]acetic.

Tạp chất K: Acid (2*E*)-2-[(*E*)-[2-[(*R*)-[(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)phenylmethyl]-5-oxo-1,3-oxazol-4(5*H*)-yliden]methyl]amino]-3-methyl-3-sulfanylbutoic (acid penicilenic).

Tạp chất L: Chưa rõ cấu trúc.

Tạp chất M: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-[[2-[ethyl(oxalo)amino]ethyl]carbonyl]amino]-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic.

Tạp chất N: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*S*)-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (L-piperacilin).

Tạp chất O: Chưa rõ cấu trúc.

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

Tạp chất Q: Chưa rõ cấu trúc.

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

Tạp chất S: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-(4-ethyl-

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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 (2*E*,4*S*)-2-[(*E*)-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.

BỘT PHA TIÊM PIPERACILIN VÀ TAZOBACTAM

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.