

anhpt.qld\_Pham Tuan Anh\_22/01/2025 11:55:02

## **THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC**

anhpt.qld\_Pham Tuan Anh\_22/01/2025 11:55:02

## 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” (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.

### 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 dihydro phosphat (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).

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 5 °C.

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

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:

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

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 ( $\mu\text{g/mg}$ ).

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 chất 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-sulfin-4-(1H-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 (4S)-2-[[2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamido)-2-phenylacetamido]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic.

Acid piperacilin peniciloic: Acid (2R,4S)-2-[(1R)-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 (2R,4S)-3-acetyl-2-[(1R)-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 độ tổ 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).

### **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:* Các dung dịch sau dùng ngay sau khi pha, bảo quản và 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).

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

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

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).

anhpt.qld\_Pham Tuan Anh\_22/01/2025 11:55:02