

Pha động: Hòa tan 1 g *natri pentansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 780 ml *nước* và 10 ml *triethylamin (TT)*. Thêm 220 ml *methanol (TT)* vào hỗn hợp trên và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 15,0 mg cefaclor chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 3,0 mg cefaclor chuẩn và 3,0 mg delta-3-cefaclor chuẩn (tạp chất D) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 chuẩn (2): Độ phân giải giữa pic của cefaclor với pic của tạp chất D ít nhất là 2,5. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của methanol trong pha động để đạt độ phân giải theo yêu cầu. Hệ số đối xứng của pic cefaclor lớn nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor thu được từ 6 lần tiêm không quá 1,0 %.

Tính hàm lượng của cefaclor trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefaclor chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFACLOR

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefaclor. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch,...

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Hỗn dịch thuốc” (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc bột” (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefaclor khan, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột thuốc khô to, không bị ẩm, không vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,3 g cefaclor khan với 100 ml *nước*, lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *nước*. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được ở dải sóng 190 nm đến 310 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở 264 nm (Phụ lục 4.1).

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

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

pH

Từ 2,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng hỗn dịch pha theo hướng dẫn ghi trên nhãn để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *natri dihydrophosphat 0,78 %* được điều chỉnh về pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: *Acetonitril - pha động A* (45 : 55).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch *natri dihydrophosphat 0,27 % (TT)* đã được điều chỉnh tới pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha các dung dịch sau trước khi dùng.

Dung dịch thử: Cân một lượng bột thuốc hoặc một lượng hỗn dịch tạo thành pha như quy định trên nhãn tương ứng với 0,25 g cefaclor khan. Thêm 200 ml dung môi pha mẫu và lắc, pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefaclor chuẩn 0,001 %.

Dung dịch phân giải: Hỗn hợp dung dịch chứa cefaclor chuẩn có nồng độ 0,0025 % và delta-3-cefaclor chuẩn có nồng độ 0,005 %.

Dung dịch giả dược (thực hiện khi có đủ điều kiện): Cân một lượng hỗn hợp tá dược (tỷ lệ thành phần như trong chế phẩm) tương ứng với lượng được trộn cùng 0,25 g cefaclor khan. Thêm 200 ml dung môi pha mẫu và lắc, pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

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 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với hỗn hợp *pha động A - pha động B* (95 : 5) trong ít nhất 15 min.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu, dung dịch phân giải và dung dịch giả dược (nếu có).

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 30	95 → 75	5 → 25	Tuyến tính
30 - 45	75 → 0	25 → 100	Tuyến tính
45 - 55	0	100	Đẳng dòng
55 - 70	0 → 95	100 → 5	Cân bằng lại cột

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic cefaclor và delta-3-cefaclor không nhỏ hơn 2,0; nếu cần điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1 %).

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1%) và các pic tương ứng với các pic xuất hiện trên sắc ký đồ của dung dịch giả được.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,0 g *natri pentansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 780 ml *nước* và 10 ml *triethylamin (TT)*, điều chỉnh pH đến 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*, thêm 220 ml *methanol (TT)* và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg trong 1 ml. Siêu âm để hòa tan, nếu cần, tránh không làm nóng dung dịch.

Dung dịch thử: Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, cân chính xác một lượng bột thuốc sau khi xác định độ đồng đều khối lượng; đối với chế phẩm đóng gói đa liều, cân chính xác một lượng hỗn dịch tạo thành, pha như quy định trên nhãn tương ứng với khoảng 60 mg cefaclor khan vào bình định mức 200 ml, thêm khoảng 150 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, tránh không làm nóng dung dịch. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefaclor chuẩn và delta-3-cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,3 mg/ml mỗi chất.

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 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefaclor và delta-3-cefaclor lần lượt là 0,8 và 1,0; độ phân giải giữa hai pic

cefaclor và delta-3-cefaclor không nhỏ hơn 2,5; hệ số đối xứng của pic cefaclor không lớn hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Từ diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ của cefaclor chuẩn và khối lượng riêng của hỗn dịch (đối với dạng đóng gói đa liều, xác định theo phụ lục 6.5), tính hàm lượng cefaclor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, có trong chế phẩm.

Bảo quản

Thuốc bột được bảo quản trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Hỗn dịch đa liều sau khi pha được bảo quản trong khoảng thời gian và ở nhiệt độ như hướng dẫn trên nhãn.

Nhãn

Nhãn cần quy định cách pha bột thuốc thành hỗn dịch và ghi lượng tương ứng cefaclor ($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$) có trong một đơn vị thể tích hỗn dịch tạo thành (đối với dạng đóng gói đa liều).

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

Chế phẩm đơn liều: 125 mg; 250 mg.

Chế phẩm đa liều: 125 mg/5 ml; 250 mg/5 ml.

NANG CEFACLOR

Là nang cứng chứa cefaclor.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefaclor khan, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,3 g cefaclor khan với 100 ml *nước*, lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *nước*. Phổ hấp thụ của dung dịch thu được ở dải sóng từ 190 nm đến 310 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở 264 nm (Phụ lục 4.1).

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cách khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.