

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tạp chất F: Acid (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-[[[(2RS)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất G: 3-hydroxy-4-methylthiophen-2(5H)-on.

Tạp chất H: Acid (6R,7R)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxylic (7-ADCA pivalamid).

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước

Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,272 % (4 : 96).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefadroxil chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5 mg cefadroxil chuẩn và 50 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100 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 đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 cefadroxil với pic của amoxicilin ít nhất là 5,0.

Tiêm dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1).

Tính hàm lượng cefadroxil trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của cefadroxil trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ trong cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Nang, hỗn dịch uống.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFADROXIL

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFADROXIL

Là thuốc bột hoặc cốm dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefadroxil. 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) hoặc “Thuốc cốm” (Phụ lục 1.8) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel dày 0,25 mm, không có chất kết dính. Trước khi chạy sắc ký đặt bản mỏng trong bình có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan - n-tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều triển khai sắc ký, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin 6,7 % trong acetone (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,2 % cefadroxil chuẩn trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT) (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải có cùng màu sắc, kích thước và giá trị R_f .

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 cefadroxil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Xác định trên hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 5,44 g kali dihydrophosphat (TT) trong 2000 ml nước và điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd (TT) 1 % (nếu cần).

Pha động B: Thêm 400 ml acetonitril (TT) vào 600 ml

pha động A và điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch *acid phosphoric* (TT) 2 % (nếu cần).

Dung dịch thử: Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng khoảng 50 mg cefadroxil, vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động A, khuấy từ trong 10 min, thêm pha động A vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cefadroxil chuẩn trong pha động A có nồng độ 0,01 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch D- α -(4-hydroxyphenyl) glycine (tạp chất A) chuẩn trong pha động A có nồng độ 0,01 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch acid 7-amino-desacetoxycephalosporanic (tạp chất B) chuẩn trong pha động A có nồng độ 0,01 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μ m) (Lichrosorb RP-18 là phù hợp).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

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	100	0
5	100	0
40	68	32
65	68	32
66	100	0
75	100	0

Với các điều kiện tiến hành như trên, pic cefadroxil có thời gian lưu khoảng 14 - 20 min (có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B nếu cần để thu được thời gian lưu như trên).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết của pic cefadroxil không nhỏ hơn 2000 cho một mét chiều dài cột; hệ số đối xứng của pic cefadroxil không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g bột thuốc.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT).

Pha động: Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0 (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc (thu được từ phép thử Đồng đều khối lượng) tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m hoặc 10 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thừa số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cefadroxil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ trong cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

125 mg; 250 mg.