

thuyết của pic cefpodoxim proxetil II không được nhỏ hơn 19.000; độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích hai pic thu được từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

*Giới hạn:*

Áp dụng phương pháp chuẩn hóa để tính phần trăm các tạp chất.

Tạp chất có thời gian lưu tương đối khoảng 0,86 không được quá 3,0 %.

Các tạp chất có thời gian lưu tương đối khoảng 1,27; 1,36 hoặc lớn hơn 2,0 không được quá 1,0 %.

Tạp đơn khác không được quá 0,5 %.

Tổng tạp chất không được quá 6,0 %.

Bỏ qua các tạp chất nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 %.

#### Nước

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Methanol - nước (9 : 11).

*Dung môi pha mẫu:* Dung dịch acid citric khan 20 mg/l trong acetonitril.

*Dung dịch thử:* Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan 30,0 mg cefpodoxim proxetil chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel loại dùng cho sắc ký* (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành:*

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

Thời gian chạy sắc ký gấp 1,2 lần thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil II.

Thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil II khoảng 30 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn độ phân giải giữa hai pic tương ứng với cefpodoxim proxetil I và cefpodoxim proxetil II ít nhất là 4,0.

Tính hàm lượng phần trăm cefpodoxim proxetil,  $C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$ , trong chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của hai đồng phân cefpodoxim proxetil I và cefpodoxim proxetil II thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$  trong cefpodoxim proxetil chuẩn.

#### Bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

#### Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

#### BỘT PHA HỖN DỊCH CEFPODOXIM

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefpodoxim proxetil. 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 cefpodoxim**,  $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Tính chất

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

#### Định tính

Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil S-epimer và cefpodoxim proxetil R-epimer trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

#### Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng khoảng 1,0 g chế phẩm để thử.

#### pH

Từ 4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

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

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Dung dịch amoni acetat 0,02 M - acetonitril (6 : 4). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

*Dung môi pha mẫu:* Nước - acetonitril (6 : 4).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn tương ứng với khoảng 50 mg cefpodoxim vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 10 ml methanol (TT), lắc siêu âm khoảng 5 min để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

*Dung dịch thử:*

*Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều:* Lấy bột thuốc sau khi xác định độ đồng đều khối lượng và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefpodoxim vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml nước, lắc đều để bột phân tán, thêm 40 ml acetonitril (TT), lắc siêu âm khoảng 15 min, để nguội, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Đối với chế phẩm đóng gói đa liều:** Tiến hành pha hỗn dịch như chỉ dẫn trên nhãn, lắc đều. Xác định khối lượng riêng của hỗn dịch thu được (Phụ lục 6.5). Cân chính xác một lượng hỗn dịch tương ứng với khoảng 100 mg cefpodoxim vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml nước, thêm 40 ml acetonitril (TT), lắc siêu âm khoảng 15 min, để nguội, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil S-epimer khoảng 0,9 và cefpodoxim proxetil R-epimer là 1,0; độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic cefpodoxim proxetil R-epimer không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil S-epimer và cefpodoxim proxetil R-epimer từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Từ tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil S-epimer và cefpodoxim proxetil R-epimer thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng  $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$  của cefpodoxim proxetil 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  $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$  trong chế phẩm.

### 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 cefpodoxim ( $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ ) 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

Tính theo cefpodoxim.

Chế phẩm đơn liều: 50 mg, 100 mg.

Chế phẩm đa liều: 50 mg/5 ml.

## NANG CEFPODOXIM

Là nang cứng chứa cefpodoxim proxetil.

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

**Hàm lượng cefpodoxim,**  $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Định tính

Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil S-epimer và cefpodoxim proxetil R-epimer trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** Cân 54,5 g glycin (TT), 42,6 g natri clorid (TT) và chuyển vào bình định mức 1000 ml. Thêm khoảng 500 ml nước, lắc để hòa tan. Thêm cẩn thận, vừa thêm vừa lắc với 14,2 ml acid hydrocloric (TT), để nguội. Pha loãng vừa đủ đến vạch với nước. Pha loãng 50 ml dung dịch này thành 900 ml với nước để thu được dung dịch có pH  $3,0 \pm 0,1$  [Điều chỉnh pH của môi trường hòa tan với dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) nếu cần].

**Tốc độ quay:** 75 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:**

**Dung dịch thử:** Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan, nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn tương ứng với khoảng 25 mg cefpodoxim vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml methanol (TT) và lắc để hòa tan, thêm methanol (TT) vừa đủ đến định mức, lắc đều. Pha loãng chính xác dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefpodoxim tương đương với nồng độ trong dung dịch thử. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 259 nm, sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 70 % (Q) lượng cefpodoxim,  $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ , được hòa tan trong 30 min.

### Nước (Phụ lục 10.3)

Không được quá 5,0 %.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (phụ lục 5.3).

**Pha động:** Dung dịch amoni acetat 0,02 M - acetonitril (6 : 4). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

**Dung môi pha mẫu:** Nước - acetonitril (6 : 4).

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn tương ứng với khoảng 50 mg cefpodoxim vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml methanol (TT), lắc siêu âm khoảng 5 min để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu