

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 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.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất A, đun nóng 5 ml dung dịch thử ở 60 °C trong 1 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất B, đặt 5 ml dung dịch thử dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm trong 24 h.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg cefuroxim axetil chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định cặp pic của tạp chất A và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định cặp pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với đồng phân cefuroxim axetil A: Đồng phân cefuroxim axetil B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,2; tạp chất B khoảng 1,7 và 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil A và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 1,5 % tính theo tổng diện tích cặp pic.

Tạp chất B: Không được quá 1,0 % tính theo tổng diện tích cặp pic.

Tạp chất E: Không được quá 0,5 %.

Tạp đơn khác: Mỗi tạp chất không được quá 0,5 %.

Tổng các tạp chất không được quá 3,0 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(Acetyloxy)ethyl(6R,7R)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[[(Z)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl] amino] -8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxylat (Δ^3 -isomer).

Tạp chất B: (1RS)-1-(Acetyloxy)ethyl(6R,7R)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[[(E)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl] amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat ((E)-isomer).

Tạp chất C: Acid (6R,7R)-7-[[[(Z)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[[[(trichloroacetyl) carbamoyl] oxy] methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất D: Cefuroxim.

Tạp chất E: (5aR,6R)-6-[[[(Z)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-5a,6-dihydro-3H,7H-azeto [2,1-b]furo [3,4-d][1,3]thiazin-1,7(4H)-dion(descarbamoylcefuroxim lacton).

Tỷ lệ các đồng phân

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tỷ lệ diện tích pic của đồng phân cefuroxim axetil A so với tổng diện tích pic của hai đồng phân cefuroxim axetil A và B phải từ 0,48 đến 0,55.

Aceton

Không được quá 1,1 % (Phụ lục 10.14).

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của đồng phân cefuroxim axetil A và pic của đồng phân cefuroxim axetil B ít nhất là 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích của 2 pic đồng phân cefuroxim axetil A và B thu được sau 6 lần tiêm không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ dựa vào tổng diện tích pic của hai đồng phân cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ trong cefuroxim axetil chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFUROXIM

Là thuốc bột pha hỗn dịch uống chứa cefuroxim axetil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc bột” (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

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

Định tính

Trong mục Định lượng, hai pic chính (cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B) trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFUROXIM

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Nước

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột thuốc.

pH

Từ 3,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

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

Tạp chất liên quan

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong mục Định lượng, tổng diện tích của hai pic tương ứng với các pic E-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (2) không được lớn hơn 1,5 % tổng diện tích tất cả các pic; tổng diện tích của các pic tương ứng với pic Δ^3 -isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không được lớn hơn 2,0 % tổng diện tích tất cả các pic; diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 1,0 % tổng diện tích tất cả các pic.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 3,7 g natri dihydrophosphat (TT) và 5,7 g dinatri hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, lấy toàn bộ lượng thuốc của từng đơn vị, pha như hướng dẫn trên nhãn đề thử. Đối với chế phẩm đóng gói đa liều, dùng 5,0 ml hỗn dịch thuốc đã pha như hướng dẫn ghi trên nhãn tương ứng với 125 mg hoặc 250 mg cefuroxim để thử.

Sau thời gian thử theo quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan, nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 280 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch cefuroxim axetil chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Tính lượng cefuroxim hòa tan trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, trong cefuroxim axetil chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 60 % (Q) lượng cefuroxim so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M (38 : 62).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefuroxim axetil chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg cefuroxim trong 1 ml.

Dung dịch thử: Lấy bột thuốc sau khi xác định Độ đồng đều khối lượng, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc

tương ứng với khoảng 500 mg cefuroxim vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M đã được điều chỉnh tới pH 2,4 bằng acid phosphoric (TT), lắc kỹ và ngay lập tức thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch phân giải (1): Lấy một phần dung dịch thử, làm nóng ở 60 °C trong 60 min hoặc tới khi tạp Δ^3 -isomer có thể phát hiện được, lọc.

Dung dịch phân giải (2): Lấy một phần dung dịch thử, chiếu sáng bằng ánh sáng tử ngoại (254 nm) trong 24 h hoặc tới khi tạp E-isomer có thể phát hiện được, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử nếu không được sử dụng ngay thì phải bảo quản ở nơi tối, nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm) (cột Hypersil SAS là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, dung dịch phân giải (1) và (2): Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối khoảng 0,9 đối với cefuroxim axetil B, 1,0 đối với cefuroxim axetil A, 1,2 đối với Δ^3 -isomer, 1,7 và 2,1 đối với E-isomer. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, giữa pic cefuroxim axetil A và Δ^3 -isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không nhỏ hơn 1,5. Nếu cần có thể điều chỉnh nồng độ của methanol (TT) trong pha động để đạt được yêu cầu trên. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefuroxim axetil A và pic cefuroxim axetil B không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic cefuroxim axetil A và pic cefuroxim axetil B thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ trong cefuroxim axetil chuẩn.

1 mg cefuroxim axetil, $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, tương đương với 0,8313 mg of cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

125 mg; 250 mg.