

BỘT PHA TIÊM CEFEPIM

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất E.

Thời gian lưu tương đối so với cefepim (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 2,5; tạp chất B khoảng 4,1. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic cefepim ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,4; tạp chất B là 1,4; tạp chất E là 1,8.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất B, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*E*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat (*anti*-cefepim).

Tạp chất B: (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-[2-[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]thiazol-4-yl](methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất C: (2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-*N*-(formylmethyl)-2-(methoxyimino)acetamid.

Tạp chất D: Acid (2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetic.

Tạp chất E: (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất F: (6*R*,7*R*)-7-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-yl]carbonyl]amino]-3-[(1-methylpyrrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất G: 1-methylpyrrolidin (*N*-methylpyrrolidin).

Nước

Từ 3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,04 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

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

Pha động: Pha động A.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,4 lần thời gian lưu của cefepim.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2$ trong cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFEPIM

Bột pha tiêm cefepim là hỗn hợp vô khuẩn của cefepim hydroclorid monohydrat và arginin, đóng trong lọ kín.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Propanol - nước - amoniac 18 M (7 : 5 : 4).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 0,4 g cefepim trong vừa đủ 10 ml nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,2 g L-arginin chuẩn trong vừa đủ 10 ml nước.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, sấy bản mỏng ở 100 °C đến khi amoniac bay hơi hết. Phun bản mỏng bằng

dung dịch ninhydrin 2 % (TT), sấy bản mỏng ở 105 °C trong 15 min và quan sát. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết màu đỏ đậm tương ứng với arginin phải có độ đậm và R_f tương tự vết arginin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. 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 cefepim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Dung dịch chế phẩm chứa 100 mg/ml cefepim trong nước phải có pH từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

N-Methylpyrrolidin

Không được quá 1,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Dung dịch acid nitric 0,01 M - acetonitril (100 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 g cefepim trong dung dịch acid nitric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,25 g N-methylpyrrolidin (TT) thành 100,0 ml bằng nước và trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid nitric 0,01 M (TT).

Dung dịch phân giải: Pha loãng 0,25 g pyrrolidin (TT) thành 100,0 ml bằng nước và trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid nitric 0,01 M (TT). Trộn đều 5,0 ml dung dịch thu được với 5,0 ml dung dịch đối chiếu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi cation mạnh (5 µm).

Detector điện hóa.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic N-methylpyrrolidin không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) giữa pic pyrrolidin và pic N-methylpyrrolidin không nhỏ hơn 3.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 1,1 lần thời gian lưu của cefepim (thời gian lưu khoảng 50 min). Tính hàm lượng của N-methylpyrrolidin trong chế phẩm dựa vào dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch A (10 : 90).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch A (50 : 50).

Dung dịch A: Hòa tan 0,68 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 0,5 M (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg cefepim trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,14 % cefepim hydroclorid monohydrat chuẩn trong pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động A.

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: 10 µl.

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 - 10	100	0
10 - 30	100 → 50	0 → 50
30 - 35	50	50
35 - 36	50 → 100	50 → 0
36 - 45	100	0

Thời gian lưu tương đối so với cefepim: Tạp chất A khoảng 2,5; tạp chất B khoảng 4,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết tính trên pic cefepim không nhỏ hơn 4000 và hệ số đối xứng không lớn hơn 1,5.

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 7,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,06 EU/mg cefepim (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, cách tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Lấy 10 đơn vị đóng gói, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc. Trộn đều bột thuốc và cân một lượng bột thuốc tương đương với 50 mg cefepim vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml pha động A, lắc kỹ để hòa tan, thêm pha động A đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 70 mg cefepim hydroclorid monohydrat chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml pha động A, lắc kỹ để hòa tan, thêm pha động A đến vạch, lắc đều.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic cefepim không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefepim thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm cefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$ của cefepim hydroclorid monohydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

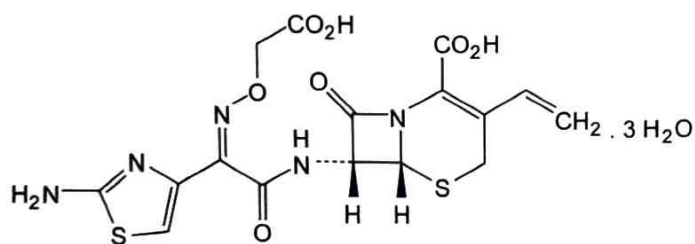
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

0,25 g; 0,5 g; 1 g.

CEFIXIM



$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2 \cdot 3H_2O$

P.t.l: 507,5

Cefixim là acid (6*R*,7*R*)-7-[[*(Z)*]-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic trihydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Khó tan trong nước, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol khan, thực tế không tan trong ethyl acetat.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefixim chuẩn.

Nếu phổ thu được của chế phẩm khác với phổ của chất chuẩn, hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong methanol (TT), bốc hơi dung dịch thu được tới khô và đo phổ mới của các căn thu được.

pH

Phân tán 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của hỗn dịch thu được phải từ 2,6 đến 4,1 (Phụ lục 6.2).

Ethanol (Phụ lục 10.14)

Không được quá 1,0 % (kl/kl), xác định bằng phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2), dùng phương pháp thêm chuẩn.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dimethylacetamid - nước (1 : 4), pha loãng dung dịch thu được thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (250 : 750).

Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Hòa tan 8,2 g tetrabutylamoni hydroxyd (TT) trong nước và pha loãng thành 800 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch acid phosphoric 2 M (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg cefixim chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg cefixim chuẩn trong 10 ml nước. Đun nóng trên cách thủy trong 45 min.

Để nguội (để tạo tạp chất D). Tiêm ngay lập tức.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của cefixim.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của cefixim và pic của tạp chất D ít nhất là 2,0. Nếu cần điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động.

Giới hạn:

Tạp đơn bất kỳ: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được