

BỘT PHA TIÊM CEFTAZIDIM

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian tiến hành sắc ký: 6 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic ceftazidim không nhỏ hơn 1,5. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A so với ceftazidim (thời gian lưu khoảng 4,5 min) khoảng 0,7.

Tính hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ trong ceftazidim chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Nếu là chế phẩm vô khuẩn phải đựng trong đồ đựng vô khuẩn, kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFTAZIDIM

Bột pha tiêm ceftazidim là hỗn hợp vô khuẩn của ceftazidim pentahydrat và natri carbonat khan, đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng natri carbonat khan, Na_2CO_3 , từ 8,0 % đến 10,0 %.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc vàng nhạt.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri và phản ứng (A) của carbonat (Phụ lục 8.1).

pH

Dung dịch chế phẩm có nồng độ ceftazidim 10 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải có pH từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch chế phẩm có nồng độ ceftazidim 10,0 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải trong (Phụ lục 9.2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 13,5 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 0,3 g chế phẩm, làm khô trong chân không với áp suất không quá 0,67 kPa ở 25 °C trong 4 h.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,1 EU/mg ceftazidim (Phụ lục 13.2).

Pyridin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 % được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng amoniac - acetonitril - nước (8 : 24 : 68).

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp gồm 10 thể tích dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₄) và 90 thể tích nước.

Các dung dịch sau pha ngay trước khi sử dụng.

Dung dịch thử: Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 g ceftazidim trong 10 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 1,0 ml dung dịch pyridin (TT) 0,025 %, thêm 10,0 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₄) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 20,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 200,0 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).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 255 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 đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic ceftazidim và pic pyridin không nhỏ hơn 7,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính phải ít nhất bằng 50 % của thang đo.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với pyridin không được lớn hơn 10 lần diện tích của pic pyridin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 3,6 g dinatri hydrophosphat (TT) và 1,4 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,4 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,15 g ceftazidim trong 5 ml *acetonitril* (TT), thêm nước để hòa tan và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hút 1,0 ml dung dịch thử và 5 ml *acetonitril* (TT) vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến vạch, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất B, để 5 ml dung dịch thử dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 24 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Phân tán 3 mg ceftazidim chuẩn dùng để định tính pic (chuẩn ceftazidim có chứa tạp chất A và G) trong 0,5 ml *acetonitril* (TT), thêm nước để hòa tan và pha loãng thành 2 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,3 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 - 4	96 → 89	4 → 11
4 - 5	89	11
5 - 8	89 → 84	11 → 16
8 - 11	84 → 80	16 → 20
11 - 15	80 → 50	20 → 50
15 - 18	50 → 20	50 → 80
18 - 22	20	80
22 - 22,1	20 → 96	80 → 4
22,1 - 32	96	4

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo ceftazidim chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), (3) để xác định pic của tạp chất A, B, G.

Thời gian lưu tương đối so với ceftazidim (thời gian lưu khoảng 8 min đến 9 min): Tạp chất F khoảng 0,4; tạp chất G khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất A và ceftazidim không nhỏ hơn 4,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất G với hệ số hiệu chỉnh là 3,0.

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

Tạp chất A, B, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic (đã hiệu chỉnh nếu cần) không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Các tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %) và pic tương ứng với tạp chất F (pyridin).

Natri carbonat

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch chuẩn gốc natri 1000 µg/ml.

Dung dịch kali clorid 4 %: Hòa tan 4 g kali clorid (TT) trong nước thành 100,0 ml.

Chuẩn bị dãy chuẩn natri:

Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc natri 1000 µg/ml thành 100,0 ml bằng nước để được dung dịch natri có nồng độ 100 µg/ml.

Tiến hành pha dãy chuẩn natri có các nồng độ 2,0 µg/ml; 4,0 µg/ml; 6,0 µg/ml và 8,0 µg/ml theo bảng sau:

Nồng độ chuẩn natri (µg/ml)	Dung dịch chuẩn natri 100 µg/ml (ml)	Dung dịch kali clorid 4 % (ml)	Nước vừa đủ (ml)
0 (Trắng)	0	10,0	100,0
2,0	2,0	10,0	100,0
4,0	4,0	10,0	100,0
6,0	6,0	10,0	100,0
8,0	8,0	10,0	100,0

Chuẩn bị dung dịch thử:

Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng với 100 mg ceftazidim vào bình định mức 100 ml, thêm 30 ml nước, lắc để hòa tan, thêm nước đến vạch và lắc đều (dung dịch A). Pha loãng dung dịch A từng bước bằng nước để thu được dung dịch thử có nồng độ natri khoảng 4 µg/ml, thêm dung dịch kali clorid 4 % vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

Cách tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng natri, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của natri ở 589,0 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn lập đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ natri và tính nồng độ natri trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

1 mg natri tương ứng với 2,305 mg natri carbonat, Na₂CO₃.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 4,26 g *dinatri hydrophosphat* (TT) và 2,73 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong 980 ml nước, thêm 20 ml *acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột chế phẩm

CEFTRIAXON NATRI

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

trương ứng với 100 mg ceftazidim, phân tán trong 10 ml pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. *Dung dịch chuẩn:* Dung dịch ceftazidim chuẩn 0,1 % trong pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftazidim trong 5,0 ml dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 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 phân giải, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính phải ít nhất bằng 50 % của thang đo và độ phân giải giữa pic ceftazidim và pic tạp chất A không nhỏ hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ceftazidim thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ trong ceftazidim chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

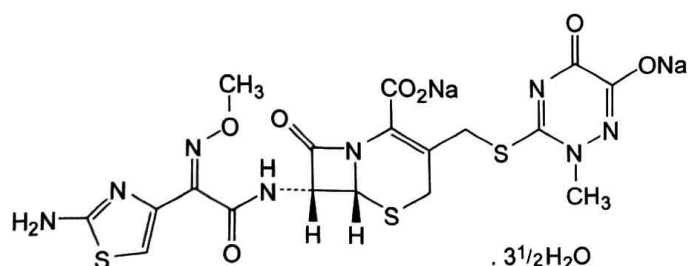
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

500 mg; 1g; tính theo ceftazidim.

CEFTRIAXON NATRI



$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$

P.t.l: 662

Ceftriaxon natri là dinatri (6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4yl)(methoxyimino) acetyl]-amino]-3-[[[(2-methyl-6-oxido-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanylmethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]-oct-2-en-2-carboxylat ngậm 3,5 phân tử nước, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong methanol, rất khó tan trong ethanol khan.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,40 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 20 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V₅ hoặc VN₅ (Phụ lục 9.3).

pH

Từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -155° đến -170°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm citrat pH 5,0: Hòa tan 20,17 g acid citric (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT) và pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước.

Pha động: Hòa tan 2,0 g tetradecylamoni bromid (TT) và 2,0 g tetraheptylamoni bromid (TT) trong hỗn hợp dung môi gồm 440 ml nước, 55 ml đệm phosphat hỗn hợp 0,067 M pH 7,0 (TT), 5,0 ml dung dịch đệm citrat pH 5,0 và 500 ml acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30,0 mg ceftriaxon natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg ceftriaxon natri chuẩn và 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftriaxon trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

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.