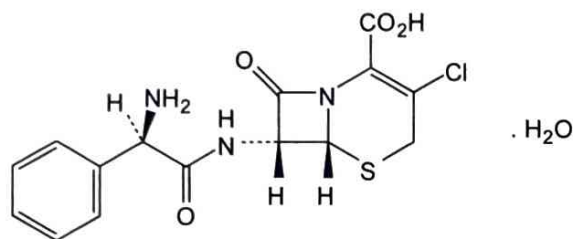


CEFACLO



$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S \cdot H_2O$

P.t.l: 385,8

Cefaclor là acid (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic monohydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc hơi vàng. Khó tan trong nước, thực tế không tan trong methanol và trong methylen clorid.

Định tính

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

pH

Lắc 0,250 g chế phẩm với nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của hỗn dịch thu được phải từ 3,0 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +101° đến +111°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 % (TT) được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Trộn đều 450 ml acetonitril (TT) và 550 ml pha động A.

Dung môi pha mẫu: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,27 % (TT) được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg cefaclor chuẩn và 5,0 mg delta-3-cefaclor chuẩn (tạp chất D) trong 100,0 ml dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 30	95 → 75	5 → 25
30 - 45	75 → 0	25 → 100
45 - 55	0	100

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của cefaclor với pic của tạp chất D ít nhất là 2,0; hệ số đối xứng của pic cefaclor không quá 1,2. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của acetonitril (TT) trong pha động.

Giới hạn:

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

Bỏ qua những 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 (2) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*R*)-2-amino-2-phenylacetic (phenylglycin).

Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[*(2S)*-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (2*R*,6*R*,7*R*)- và (2*S*,6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxylic (delta-3-cefaclor).

Tạp chất E: Acid 2-[[*(2R)*-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-2-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2-yl)acetic.

Tạp chất F: 3-phenylpyrazin-2-ol.

Tạp chất G: Acid (2*R*,6*R*,7*R*)- và (2*S*,6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-carboxylic (isocefalexin).

Tạp chất H: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[*(2R)*-2-[[*(2R)*-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*N*-phenylglycyl cefaclor).

Kim loại nặng

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 3 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

3,0 % đến 6,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1 g *natri pentansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 780 ml *nước* và 10 ml *triethylamin (TT)*. Thêm 220 ml *methanol (TT)* vào hỗn hợp trên và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 15,0 mg cefaclor chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 3,0 mg cefaclor chuẩn và 3,0 mg delta-3-cefaclor chuẩn (tạp chất D) trong pha động và pha loãng thành 10,0 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 ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 cefaclor với pic của tạp chất D ít nhất là 2,5. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của methanol trong pha động để đạt độ phân giải theo yêu cầu. Hệ số đối xứng của pic cefaclor lớn nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor thu được từ 6 lần tiêm không quá 1,0 %.

Tính hàm lượng của cefaclor trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefaclor chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFACLOR

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefaclor. 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 cefaclor khan, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

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

Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,3 g cefaclor khan với 100 ml *nước*, lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *nước*. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được ở dải sóng 190 nm đến 310 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở 264 nm (Phụ lục 4.1).

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

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

pH

Từ 2,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *natri dihydrophosphat 0,78 %* được điều chỉnh về pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: *Acetonitril - pha động A* (45 : 55).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch *natri dihydrophosphat 0,27 % (TT)* đã được điều chỉnh tới pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha các dung dịch sau trước khi dùng.

Dung dịch thử: Cân một lượng bột thuốc hoặc một lượng hỗn dịch tạo thành pha như quy định trên nhãn tương ứng với 0,25 g cefaclor khan. Thêm 200 ml dung môi pha mẫu và lắc, pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefaclor chuẩn 0,001 %.

Dung dịch phân giải: Hỗn hợp dung dịch chứa cefaclor chuẩn có nồng độ 0,0025 % và delta-3-cefaclor chuẩn có nồng độ 0,005 %.

Dung dịch giả dược (thực hiện khi có đủ điều kiện): Cân một lượng hỗn hợp tá dược (tỷ lệ thành phần như trong chế phẩm) tương ứng với lượng được trộn cùng 0,25 g cefaclor khan. Thêm 200 ml dung môi pha mẫu và lắc, pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

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 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với hỗn hợp *pha động A - pha động B* (95 : 5) trong ít nhất 15 min.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu, dung dịch phân giải và dung dịch giả dược (nếu có).

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau: