

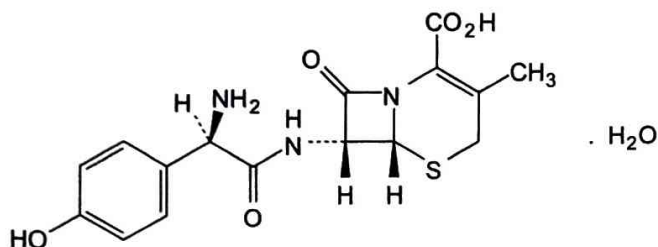
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

CEFADROXIL MONOHYDRAT



$C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$

P.t.l: 381,4

Cefadroxil là acid (6R,7R)-7-[[2-(2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl)amino]-3-methyl-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 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

pH

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Lắc 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +165° đến +178°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT).

Pha động B: Methanol (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg D-α-(4-hydroxyphenyl)glycine chuẩn (tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg acid 7-amino-desacetoxycephalosporanic chuẩn (tạp chất B) trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối

chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg dimethylformamid (TT) và 10 mg dimethylacetamid (TT) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 25,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh spherical octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 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 - 1	98	2
1 - 20	98 → 70	2 → 30

Thời gian lưu tương đối so với cefadroxil (thời gian lưu khoảng 6 min): Dimethylformamid khoảng 0,4; dimethylacetamid khoảng 0,75.

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 A với pic của tạp chất B ít nhất là 5,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic thứ 2.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic thứ nhất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic thứ 2 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic thứ 2 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic thứ 2 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %). Bỏ qua pic của dimethylformamid và dimethylacetamid.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetic.

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

Tạp chất C: Acid (2R,5R)-2-[(R)-[(2R)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]carboxymethyl]-5-methyl-5,6-dihydro-2H-1,3-thiazin-4-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (6R,7R)-7-[(2S)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (L-cefadroxil).

Tạp chất E: (6RS)-3-(aminomethylen)-6-(4-hydroxyphenyl)piperazin-2,5-dion.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tạp chất F: Acid (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-[[[(2RS)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất G: 3-hydroxy-4-methylthiophen-2(5H)-on.

Tạp chất H: Acid (6R,7R)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxylic (7-ADCA pivalamid).

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước

Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,272 % (4 : 96).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefadroxil chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5 mg cefadroxil chuẩn và 50 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100 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 đặt ở bước sóng 254 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 chuẩn (2), độ phân giải giữa pic của cefadroxil với pic của amoxicilin ít nhất là 5,0.

Tiêm dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1).

Tính hàm lượng cefadroxil trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của cefadroxil trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ trong cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Nang, hỗn dịch uống.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFADROXIL

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFADROXIL

Là thuốc bột hoặc cốm dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefadroxil. 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) hoặc “Thuốc cốm” (Phụ lục 1.8) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel dày 0,25 mm, không có chất kết dính. Trước khi chạy sắc ký đặt bản mỏng trong bình có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan - *n*-tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều triển khai sắc ký, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin 6,7 % trong acetone (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,2 % cefadroxil chuẩn trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT) (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải có cùng màu sắc, kích thước và giá trị R_f .

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 cefadroxil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Xác định trên hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 5,44 g kali dihydrophosphat (TT) trong 2000 ml nước và điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd (TT) 1 % (nếu cần).

Pha động B: Thêm 400 ml acetonitril (TT) vào 600 ml