

bột viên tương ứng khoảng 0,5 g cefadroxil, vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động, khuấy từ trong 10 min, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cefadroxil chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch D- α -(4-hydroxyphenyl) glycine (tạp chất A) chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch acid 7-amino-desacetoxycephalosporanic (tạp chất B) chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết của pic cefadroxil không nhỏ hơn 1500 cho một mét chiều dài cột; hệ số đối xứng của pic cefadroxil không lớn hơn 1,6; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử, riêng dung dịch thử tiến hành trong khoảng thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic chính.

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

Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

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 (1) (0,1 %).

Nước

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột viên.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT).

Pha động: Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0 (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có), tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m hoặc 10 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thừa số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không lớn hơn 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefadroxil, C₁₆H₁₇N₃O₅S, trong viên dựa vào diện tích pic cefadroxil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₆H₁₇N₃O₅S trong cefadroxil chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

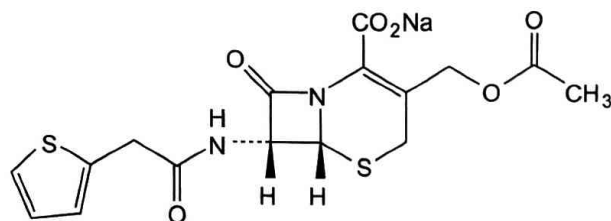
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

500 mg; 1 g.

CEFALOTIN NATRI



C₁₆H₁₅N₂NaO₆S₂

P.t.l.: 418,4

Cefalotin natri là natri (6R,7R)-3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-7-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % C₁₆H₁₅N₂NaO₆S₂, tính theo chế phẩm khan. Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol khan.

Định tính

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

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi (Dung dịch S).

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 450 nm (Phụ lục 4.1) không lớn hơn 0,20.

pH

pH của dung dịch S từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng từ +124° đến +134°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,742 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH đến 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động A: *Acetonitril* (TT) - dung dịch A (3 : 97).

Pha động B: *Acetonitril* (TT) - dung dịch A (40 : 60).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:

Dung dịch thử (1): Hòa tan 75,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng nước.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 75,0 mg cefalotin natri chuẩn trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg tạp chất B chuẩn của cefalotin dùng để định tính trong nước và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Trộn đều 1 ml dung dịch thử (1), 1 ml dung dịch *acid hydrochloric* 25 % (TT) và 8 ml nước. Đun nóng ở 60 °C trong 12 min và làm nguội đến nhiệt độ phòng bằng nước đá. Tiêm ngay sau khi pha.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký 5 (μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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 với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 30	100 → 0	0 → 100
30 - 35	0	100

Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (3) và dung dịch phân giải.

Thời gian lưu tương đối so với cefalotin (thời gian lưu khoảng 26 min) của tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,88; tạp chất A khoảng 0,96.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của cefalotin không nhỏ hơn 7,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1): Diện tích pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Diện tích pic tương ứng với tạp chất D không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp đơn khác: Mỗi tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

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

Ghi chú:

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

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

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

Tạp chất D: (5*aR*,6*R*)-6-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5*a*,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-1,7(4*H*)-dion (cefalotin lacton).

N,N-Dimethylanilin

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

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5% (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,13 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

Dung dịch B: Hòa tan 6,967 g *dikali hydrophosphat* (TT) trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Pha động: Acetonitril - dung dịch B (14 : 86).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của cefalotin (thời gian lưu của cefalotin natri khoảng 10 min).

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng cefalotin natri, $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$, từ diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ của cefalotin natri chuẩn.

Bảo quản

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

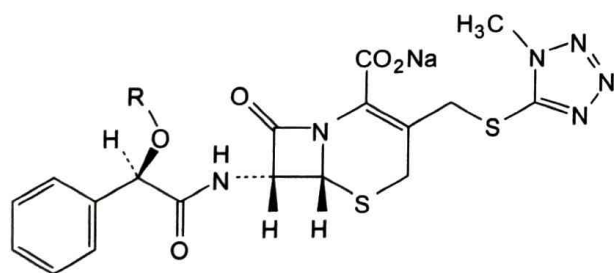
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha tiêm.

CEFAMANDOL NAFAT



Thành phần	R	Công thức phân tử	P.t.l
Cefamandol nafat	CHO	$C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$	512,5
Cefamandol natri	H	$C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$	484,5

Cefamandol nafat là hỗn hợp muối natri (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-(formyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)sulphonyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat] và natri (6R,7R)-7-[[[(2R)-2-hydroxy-2-phenylacetyl]amino]-3-[[[(1-

methyl-1H-tetrazol-5-yl) sulphonyl] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat (cefamandol natri) với natri carbonat.

Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Hàm lượng

Cefamandol nafat, $C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$, phải từ 93,0 % đến 102,0 % (tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat) tổng hàm lượng cefamandol nafat và cefamandol natri tính theo cefamandol nafat;

Cefamandol natri, $C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$, không được quá 10,0 % (tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat);

Natri carbonat, Na_2CO_3 , từ 4,8 % đến 6,4 %.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, hơi tan trong methanol.

Định tính

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

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi (Dung dịch S).

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở 475 nm (Phụ lục 4.1) không lớn hơn 0,03.

pH

pH của dung dịch S từ 6,0 đến 8,0, đo sau khi pha 30 min (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -45° đến -35,0°, (Phụ lục 6.4, tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat).

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *dung dịch đệm acetat pH 4,7* (TT₁) và pha loãng tới 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch triethylamin phosphat: Hòa tan 2,0 g *natri pentansulfonat* (TT) trong 350 ml *nước*, thêm vào 40 ml *triethylamin* (TT), chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng thành 700 ml bằng *nước*.

Pha động A: Dung dịch triethylamin phosphat - *nước* (1 : 2).

Pha động B: Dung dịch triethylamin phosphat - *methanol* - *acetonitril* (1 : 1 : 1).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:

Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp gồm 18 thể tích *acetonitril* (TT) và 75 thể tích dung dịch *triethylamin* (TT) 10 % (tt/tt) được chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng tới 10,0 ml với cùng dung môi.